

# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

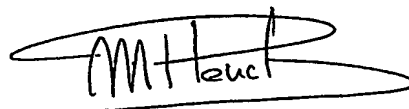
## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 02 SEP. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



Martine PLANCHE

**BEST AVAILABLE COPY**

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersbourg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr



**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**  
**page 1/2**

**R1**

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 300301

<b>REMISE DES PIÈCES</b> <b>DATE</b> 7 JAN 2003 <b>LIEU</b> 69 INPI LYON <b>N° D'ENREGISTREMENT</b> 0300107 <b>NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI</b> <b>DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI</b> 07 JAN. 2002		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b>  <p style="text-align: center;"><b>Cabinet LAVOIX</b> 2, place d'Estienne d'Orves 75441 PARIS Cedex 09</p>	
<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b> BFF 03P0003			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b>		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N° _____ Date _____ N° _____ Date _____	
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/> N° _____ Date _____	
<b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b>  Utilisation d'inhibiteurs de la kynurénine-3-hydroxylase pour le traitement du diabète			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		MERCK SANTE FRANCE	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN		151712028038	
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	37 Rue Saint-Romain	
	Code postal et ville	69100 LYON	
	Pays	FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			



**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**

page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W / 300301

REMISE DES PIÈCES

DATE

**7 JAN 2003**

LIEU

**69 INPI LYON**

N° D'ENREGISTREMENT

**0300107**

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

PAR L'INPI

**07 JAN. 2003**

Vos références pour ce dossier

(facultatif)

**BFR 03P0003**

**NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE  
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE**

**Cabinet LAVOIX**

**2, place d'Estienne d'Orves  
75441 PARIS Cedex 09**

**Confirmation d'un dépôt par télécopie**

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

**2 NATURE DE LA DEMANDE**

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

*Demande de brevet initiale*

N°

Date

*ou demande de certificat d'utilité initiale*

N°

Date

Transformation d'une demande de

brevet européen *Demande de brevet initiale*

☐

N°

Date

**TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)**

**Utilisation d'inhibiteurs de la kynurénine-3-hydroxylase pour le traitement du diabète**

**4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ**

**OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE**

**LA DATE DE DÉPÔT D'UNE**

**DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE**

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ **S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»**

**5 DEMANDEUR**

☐ **S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»**

Nom ou dénomination sociale

**MERCK SANTE**

Prénoms

Forme juridique

N° SIREN

Code APE-NAF

**151712028038**

Adresse

Rue

**37 Rue Saint-Romain**

Code postal et ville

**69100 LYON**

Pays

**FRANCE**

Nationalité

**Française**

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)



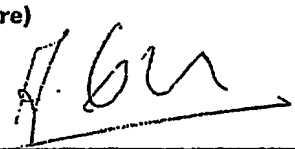
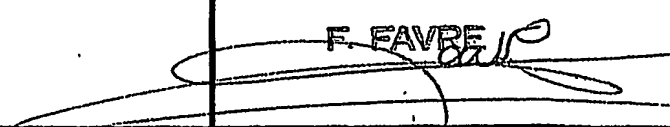
Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE **7 JAN 2003**  
LIEU **69 INPI LYON**

N° D'ENREGISTREMENT **0300107**  
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 300301

<b>Vos références pour ce dossier :</b> (facultatif)		BFF 03P0003
<b>6. MANDATAIRE</b>		
Nom		
Prénom		
Cabinet ou Société		CABINET LAVOIX
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	2, place d'Estienne d'Orves
	Code postal et ville	75014 PARIS CEDEX 09
N° de téléphone (facultatif)		01 53 20 14 20
N° de télécopie (facultatif)		01 53 20 14 91
Adresse électronique (facultatif)		
<b>7. INVENTEUR (S)</b>		
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée
<b>8. RAPPORT DE RECHERCHE</b>		
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<b>9. RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		
Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):		
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
<b>10. SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>
CABINET LAVOIX Alain COLOMBET CPI N° 95-0306 		



5           La présente invention concerne des composés ayant une activité inhibitrice de la kynurénine-3-hydroxylase et en particulier leur utilisation comme produits à usage pharmaceutique pour la prévention et le traitement du diabète et des pathologies associées.

10           Le diabète sucré représente un groupe très hétérogène de maladies ayant toutes en commun un certain nombre de caractéristiques: élévation de la glycémie et risque accru de développer à long terme des complications cardiovasculaires.

15           En 1985, selon les critères de l'OMS, on distingue deux grands types de diabètes, le diabète insulino-dépendant (DID) qui implique la mise en évidence de phénomènes immunologiques et le diabète non-insulino-dépendant (DNID) anciennement appelés type 1 et type 2 respectivement (World Health Organization, 1985). Le diabète est dit insulino-dépendant si ses symptômes (soif, polyurie, coma ...) s'associent à une hyperglycémie et une cétose :  
20 l'administration d'insuline est alors vitale dès les premiers stades de la maladie. Dans la majorité des autres cas, même si la persistance de l'hyperglycémie nécessite secondairement l'administration d'insuline, le diabète est considéré comme non insulino-dépendant et se traite en général à l'aide d'antidiabétiques oraux. Le diabète non insulino-dépendant affecte aujourd'hui 110 millions de  
25 personnes dans le monde. Ce nombre ne va cesser de croître puisque l'on prévoit 216 millions de personnes atteintes en 2010.

30           Le maintien de l'équilibre glycémique dépend d'une étroite coordination entre les organes impliqués dans le métabolisme énergétique. En particulier le foie et le pancréas constituent des acteurs clés. En effet, il est clairement démontré qu'une production hépatique de glucose excessive est responsable de l'hyperglycémie à jeun chez le patient diabétique (Consoli et al, *Diabetes*, Vol. 38, (1989), 550-557). De la même façon, une diminution de la réponse



insulinosécrétrice au glucose contribue au développement de l'hyperglycémie à l'état post prandial (Polonsky *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, **318**, (1988), 1231-39). Bien que de nombreux antidiabétiques oraux soient aujourd'hui disponibles, aucun d'entre eux ne permet d'atteindre une normalisation des paramètres du

5 contrôle glycémique. Les complications diabétiques associées à l'hyperglycémie apparaissent inéluctablement. La principale faiblesse de ces médicaments est qu'ils ne s'adressent qu'à un seul défaut à la fois soit l'insulinorésistance (thiazolidinediones, biguanides) soit l'insulinosécrétion (sulfonylurées, glinides, etc...). De plus certains présentent des effets

10 indésirables non négligeables. Les sulfonylurées en particulier présentent un risque d'hypoglycémie important imposant que la posologie de ces médicaments soit scrupuleusement définie et respectée en fonction de chaque patient. La correction simultanée des deux défauts cités ci-dessus sans risques d'hypoglycémie associée constituerait une avancée de tout premier ordre dans

15 le traitement du diabète de type II et de ses complications. La prévention du risque cardiovasculaire associé qui représente une des complications majeures apporterait également un bénéfice important pour le patient diabétique.

Dans la présente invention, les inventeurs se sont intéressés à une voie

20 métabolique, à savoir le métabolisme du tryptophane. Le tryptophane est un acide aminé dont l'implication dans le contrôle du métabolisme glucidique a été précédemment rapportée (Tsiolakis D. et V. Marks, *Horm. Metabol. Res.*, **16**, (1964), 226-229). Sa métabolisation complexe par la voie de la kynurénine conduit à la production de NAD<sup>+</sup>. Certains des métabolites intermédiaires ont

25 également été décrits comme pouvant intervenir dans le contrôle glycémique (Connick J. and Stone, *Medical hypothesis*, **18**, (1985), 371-376) et en particulier dans les mécanismes de contrôle de la production hépatique de glucose ("*Effect of tryptophane and its metabolites on GNG in mammalian Tissues*", Pogson *et al.*, 1975).et/ou de la sécrétion et la synthèse d'insuline (Noto Y. et

30 Okamoto, *Acta Diabet. Lat.*, **15**, (1978), 273-282 ; Rogers et Evangelista, *Proc. Soc. Exp.*, **178**, (1985), 275-278). Parmi les métabolites actifs de cette voie, on trouve le tryptophane lui même, la kynurénine et l'acide kynurénique. La



concentration de ces métabolites est contrôlée par trois enzymes : la kynurénine-3-hydroxylase, la kynuréninase et la kynurénine-amino-transférase. L'implication de la kynurénine-amino-transférase a été également suspectée dans la physiopathologie de l'hypertension du rat SHR (Spontaneously Hypertensive Rat ; Kwok et al., JBC, 35779-35782, septembre 2002) par ailleurs insulino-résistant. Pour autant, l'action conjointe sur la production hépatique de glucose et sur la sécrétion d'insuline en réponse au glucose de ces métabolites n'a pas été démontrée dans l'art antérieur. En particulier, il n'a pas été démontré que certains de ces métabolites pouvaient restaurer une réponse physiologique au glucose, de la sécrétion des hormones pancréatiques (insuline et glucagon) chez l'animal rendu diabétique par injection de streptozotocine, qui permettrait ainsi de corriger le défaut d'insulinosécrétion sans engendrer de risque d'hypoglycémie.

Il est bien décrit dans l'art antérieur que certains métabolites de la voie de la kynurénine, tels l'acide quinolinique et l'acide kynurénique agissent comme neurotoxique et neuroprotectant respectivement au niveau du système nerveux. Ces effets sont reliés à leur capacité de modulation des récepteurs du glutamate et/ou des récepteurs nicotiniques (Schwarcz R. et Pellicciardi R., *JPET*, **303**, (2002), 1-10 ; Stone et Darlington, *Nature reviews*, **1**, (2002), 609-620). La présence de récepteurs du glutamate est décrite dans l'art antérieur au niveau du pancréas ainsi que leur implication dans la sécrétion d'hormone pancréatique (Weaver C. et al., *J. Biol. Chem.*, **271**, (1996), 12977-12984), mais il n'a pas été démontré que ces récepteurs du glutamate sont contrôlés par les métabolites de la kynurénine dans cet organe.

Les recherches conduites dans le but de répondre aux objectifs de la présente invention ont permis de mettre en évidence, et de manière surprenante, que la modulation du métabolisme du tryptophane dans la voie de la kynurénine par l'inhibition de la kynurénine-3-hydroxylase au niveau hépatique, pancréatique et cardiaque, joue un rôle important dans la prévention



et le traitement des maladies dans le domaine du diabète, en particulier du diabète non insulino-dépendant et de ses complications.

Un des objectifs de la présente invention consiste par conséquent à fournir de nouveaux moyens thérapeutiques possédant une activité curative et/ou préventive pour le diabète et les pathologies associées et qui s'affranchissent du risque d'hypoglycémie.

La présente invention propose également, comme autre objectif, un procédé de traitement du diabète permettant d'éviter les effets secondaires et notamment d'hypoglycémies, le dit procédé mettant en œuvre des moyens thérapeutiques dont le mécanisme d'action, pour ce type de pathologie n'est pas décrit ni suggéré dans l'art antérieur.

On connaît en effet (voir les brevets US 6,048,896 et US 6,323,240) certains composés possédant une activité inhibitrice de la kynurénine-3-hydroxylase utiles dans le traitement de maladies neurodégénératives, dont des maladies du système nerveux central, des scléroses et des rétinopathies associées au glaucome. De tels composés étaient déjà connus comme ayant des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires.

Les recherches conduites dans le but de répondre aux objectifs de la présente invention ont permis de mettre en évidence, et de manière surprenante, que l'inhibition de la kynurénine-3-hydroxylase joue un rôle important dans la prévention et le traitement des maladies dans le domaine du diabète, en particulier du diabète non insulino-dépendant, et de ses complications.

Il a ainsi été découvert que les composés possédant une activité inhibitrice de la kynurénine-3-hydroxylase sont actifs dans la prévention et le traitement du diabète et des pathologies associées.

Un des objets de la présente invention est par conséquent l'utilisation d'au moins un composé possédant une activité inhibitrice de la kynurénine-3-hydroxylase, pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention et/ou



au traitement du diabète, notamment du diabète non insulino-dépendant, et de ses complications.

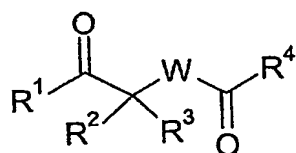
Il a été découvert, notamment, que parmi les composés répondant à la formule générale (I) ou à la formule générale (II), certains composés décrits ci-après possèdent une activité inhibitrice de la kynunérine-3-hydroxylase. Parmi les composés décrits dans les formules (I) et (II), des familles de composés sont connues pour avoir une activité utile dans le traitement du diabète, et notamment les familles de composés correspondant à la demande WO-A-98/07681 ainsi que des familles correspondant à la demande EP-A-0 885 869. Cependant, et ceci est particulièrement remarquable, les composés appartenant à ces familles, bien qu'ayant une activité sur le diabète, ne présentent pas tous cette activité inhibitrice de la kynunérine-3-hydroxylase, en tous cas de façon sensible. Par "activité sensible", on entend toute activité d'inhibition de l'enzyme par le procédé de test *in vitro* ci-après défini, et permettant ainsi d'obtenir une action thérapeutique efficace sur l'enzyme.

Il a ainsi été découvert que l'on peut utiliser, dans ces familles de composés, des composés qui se caractérisent par une activité inhibitrice de la kynunérine-3-hydroxylase pour obtenir un traitement ou des médicaments améliorés, ou ayant une visée différente, pour prévenir ou traiter le diabète, et notamment le diabète non insulino-dépendant, ainsi que les complications de ce diabète, par une voie nouvelle et présentant des avantages inattendus.

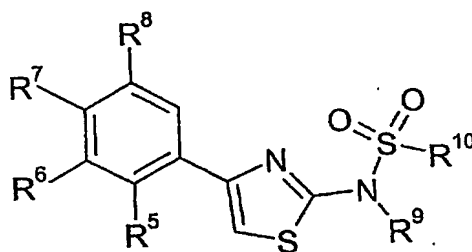
La vérification de l'existence de l'activité inhibitrice de la kynunérine-3-hydroxylase peut être effectuée par tout moyen connu, et notamment, et de façon particulièrement simple, en soumettant le composé à un test *in vitro* qui sera défini ci-après.

Plus spécifiquement, les composés possédant une activité inhibitrice de la kynunérine-3-hydroxylase appartiennent à la formule générale (I) ou à la formule générale (II) suivantes :





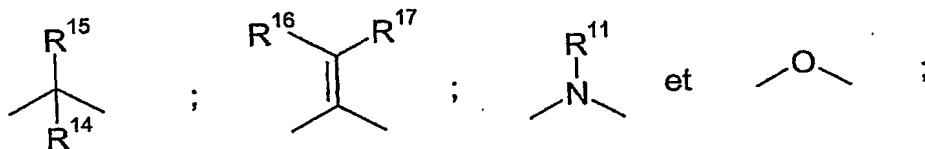
(I)



(II)

dans lesquelles :

- W représente un radical divalent choisi parmi les radicaux suivants :



- R<sup>1</sup> représente un radical choisi parmi alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, un radical hétérocyclique, un radical aryle et un radical hétéroaryle ;

- R<sup>2</sup> est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, carboxy, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, et un radical hétérocyclique ;

- R<sup>3</sup> est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, et un radical hétérocyclique ;

- R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> pouvant également former ensemble un groupement =CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> ; ou bien former ensemble, et avec l'atome de carbone qui les porte, un radical cycloalkyle ou un radical hétérocyclique ;

- R<sup>4</sup> est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, hétéroaryloxy, -N(R<sup>12</sup>R<sup>12'</sup>), -N(R<sup>12</sup>)OR<sup>13</sup>, alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, aryle, hétéroaryle et radical hétérocyclique ;

- R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup>, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, le



radical nitro, cyano, hydroxy, trifluorométhyle, alkyle, alkoxy, cycloalkyle et aryle ;

les radicaux  $R^5$  et  $R^6$  d'une part ou,  $R^6$  et  $R^7$  d'autre part, peuvent également former ensemble et avec les atomes de carbone auxquels ils sont rattachés, un cycle benzénique, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène, le radical trifluorométhyle, cyano, nitro, un radical alkyle et un radical alkoxy ;

- $R^9$  représente l'hydrogène ou un radical alkyle ;
- $R^{10}$  est choisi parmi un radical alkyle, aryle et hétéroaryle ;
- 10     •  $R^{12}$  et  $R^{12'}$ , identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, aryle et hétéroaryle ; ou bien  $R^{12}$  et  $R^{12'}$  peuvent former ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe hétérocyclique mono ou bicyclique, contenant un total de 5 à 10 atomes, parmi  
15     lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, le dit radical hétérocyclique comprenant en outre éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, atome d'halogène, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, arylè,  
20     hétéroaryle, radical hétérocyclique et trifluorométhyle ;

- $R^{13}$  est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, hétéroaryle,  $-N(R^{12}R^{12'})$ , et  $-N(R^{12})OR^{13}$ .

- $R^{14}$  est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, carboxy, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, cycloalkyle et radical hétérocyclique ;

$R^{14}$  peut également former avec  $R^2$  une liaison, formant ainsi une double liaison entre les atomes de carbone portant respectivement les substituants  $R^{14}$  et  $R^2$  ; ou bien  $R^{14}$  forme avec  $R^2$ , et avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle comportant un total de 3, 4, 5, 6 ou 7 atomes de carbone, parmi lesquels  
30     1, 2 ou 3 peut être remplacé par un atome choisi parmi azote, oxygène et



soufre, le dit cycle pouvant comporter une ou plusieurs insaturations sous forme de double(s) liaison(s), et être éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi oxo, alkoxy, alkoxy-carbonyle et alkylcarbonyloxy ;

5           • R<sup>15</sup> est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, carboxy, alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, alkoxy-carbonyle, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, cycloalkyloxy, hétéroaryloxy, hétérocyclyloxy, alkylthio, alcénylthio, alcynylthio, arylthio, cycloalkylthio, hétéroarylthio, hétérocyclylthio, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, et radical hétérocyclique ;

10           • R<sup>14</sup> et R<sup>15</sup> pouvant également former ensemble, et avec l'atome de carbone qui les porte, un radical cycloalkyle ou un radical hétérocyclique ;

          • R<sup>16</sup> et R<sup>17</sup>, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle et un radical hétérocyclique ; ou bien

15           • R<sup>16</sup> et R<sup>17</sup> forment ensemble, et avec l'atome de carbone qui les porte, un radical cycloalkyle ou un radical hétérocyclique ; et

          • R<sup>11</sup> est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, cycloalkyle, et cycloalkylalkyle, et par tout groupement protecteur de fonction amine ;

20

ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

25           ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

30           Les définitions suivantes précisent les natures des différents groupes et radicaux définis ci-dessus. Sauf indication contraire, ces définitions s'appliquent pour tous les termes de la présente invention ainsi explicités.



Le terme "atome d'halogène" désigne un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

Le terme "alkyle" désigne un radical alkyle linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques choisis parmi hydroxy, carboxy, cyano, nitro,  $-N(R^{12}R^{12'})$ ,  $-N(R^{12})OR^{13}$ , aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, radical hétérocyclique, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, atome d'halogène, trifluorométhyle, thiol,  $-SR^{13'}$ ,  $-S(O)R^{13'}$  et  $-S(O_2)R^{13'}$ , avec  $R^{13'}$  possédant la même définition que  $R^{13}$ , l'hydrogène excepté. Les éventuels substituants du radical alkyle comportant de 1 à 14 atomes de carbone peuvent être identiques à ceux décrits ci-dessus.

Le terme "alcényle" désigne un radical alcényle ayant une ou plusieurs doubles liaisons, le dit radical étant linéaire ou ramifié, et contenant de 2 à 6 atomes de carbone, est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques choisis parmi hydroxy, carboxy, cyano, nitro,  $-N(R^{12}R^{12'})$ ,  $-N(R^{12})OR^{13}$ , aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, radical hétérocyclique, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, atome d'halogène, trifluorométhyle, thiol,  $-SR^{13'}$ ,  $-S(O)R^{13'}$  et  $-S(O_2)R^{13'}$ , avec  $R^{13'}$  possédant la même définition que  $R^{13}$ , l'hydrogène excepté.

Le terme "alcynyle" désigne un radical alcynyle ayant une ou plusieurs triples liaisons, le dit radical étant linéaire ou ramifié, et contenant de 2 à 6 atomes de carbone, est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques choisis parmi hydroxy, carboxy, cyano, nitro,  $-N(R^{12}R^{12'})$ ,  $-N(R^{12})OR^{13}$ , aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, radical hétérocyclique, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, atome d'halogène, trifluorométhyle, thiol,  $-SR^{13'}$ ,  $-S(O)R^{13'}$  et  $-S(O_2)R^{13'}$ , avec  $R^{13'}$  possédant la même définition que  $R^{13}$ , l'hydrogène excepté.

Le terme "alkoxy" doit être compris comme "alkyle" + "oxy", où le terme alkyle est tel que défini ci-dessus. Les substituants du radical alkoxy sont identiques à ceux définis pour le radical alkyle.

Le terme "cycloalkyle", désigne un radical cycloalkyle, mono-, bi- ou tricyclique, ponté ou non, contenant de 3 à 13 atomes de carbone,



éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, carboxy, cyano, nitro,  $-N(R^{12}R^{12'})$ ,  $-N(R^{12})OR^{13}$ , aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, radical hétérocyclique, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, atome d'halogène, trifluorométhyle, thiol,  $-SR^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$  et  $-S(O_2)R^{13}$ , avec  $R^{13}$  possédant la même définition que  $R^{13}$ , l'hydrogène excepté.

Le terme "cycloalcényle" désigne un radical cycloalkyle tel que défini ci-dessus et comportant au moins une double liaison.

Le terme "radical hétérocyclique" ou "hétérocyclyle" désigne un radical mono ou bicyclique, contenant un total de 5 à 10 atomes, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, le dit radical hétérocyclique comprenant en outre éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, carboxy, cyano, nitro,  $-N(R^{12}R^{12'})$ ,  $-N(R^{12})OR^{13}$ , aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, radical hétérocyclique, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, atome d'halogène, trifluorométhyle, thiol,  $-SR^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$  et  $-S(O_2)R^{13}$ , avec  $R^{13}$  possédant la même définition que  $R^{13}$ , l'hydrogène excepté.

Le terme "aryle" désigne un radical aryle, mono-, bi- ou tri-cyclique, contenant de 6 à 14 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, carboxy, cyano, nitro,  $-N(R^{12}R^{12'})$ ,  $-N(R^{12})OR^{13}$ , aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, radical hétérocyclique, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, atome d'halogène, trifluorométhyle, thiol,  $-SR^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$  et  $-S(O_2)R^{13}$ , avec  $R^{13}$  possédant la même définition que  $R^{13}$ , l'hydrogène excepté.

Le terme "hétéroaryle" désigne un radical hétéroaryle, mono ou bicyclique, contenant un total de 5 à 10 atomes, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, le dit radical hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, carboxy,



cyano, nitro,  $-N(R^{12}R^{12'})$ ,  $-N(R^{12})OR^{13}$ , aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, radical hétérocyclique, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, atome d'halogène, trifluorométhyle, thiol,  $-SR^{13'}$ ,  $-S(O)R^{13'}$  et  $-S(O_2)R^{13'}$ , avec  $R^{13'}$  possédant la même définition que  $R^{13}$ , l'hydrogène  
5 excepté.

Un radical aryle préféré est le radical phényle, le radical 1-naphtyle, 2-naphtyle ou fluorényle.

Parmi les radicaux alkyle et alkoxy substitués par un radical aryle, les  
10 radicaux benzyle, benzyloxy, phénéthyle, phényléthoxy, naphtylméthyle et naphtylméthoxy sont particulièrement préférés.

Parmi les radicaux cycloalkyle, le cyclopropyle, le cyclopentyle, le cyclohexyle, le radical adamantyle, les radicaux dérivés de la tétraline et de la décaline sont préférés.

15 Par radical hétéroaryle et hétérocyclique, on entend de préférence un radical pyridyle, furyle, thiényle, 1-quinolyle, 2-quinolyle, tétrahydrofuryle, tétrahydropyranyle, pyrrolyle, imidazolyle, pyrazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, morpholino, pipérazinyle, pipéridinyle, pyranyle, thiopyranyle, indanyle, benzothiényle ou benzofuryle.

20 Pour les composés de formule (I) et (II) présentées ci-dessus, le terme "isomère géométrique" signifie une isomérisie *cis / trans* ou *E / Z*. Plus particulièrement, pour les composés de formule (I) et lorsque  $R^{14}$  forme avec  $R^2$  une liaison, formant ainsi une double liaison entre les atomes de carbone portant respectivement les substituants  $R^{14}$  et  $R^2$ , cette double liaison peut être  
25 de configuration *E* ou *Z*. Ces isomères géométriques, purs ou non, seuls ou en mélange, font partie intégrante des composés de formule (I).

Le terme "isomère optique" regroupe toutes les formes d'isomères, seuls ou en mélanges, dues à la présence d'un ou plusieurs axes et/ou centre  
30 de symétrie dans la molécule, et conduisant à la rotation d'un faisceau de lumière polarisée. Le terme "isomère optique" comprend plus particulièrement les énantiomères et les diastéréoisomères, sous forme pure ou en mélange.



En particulier, pour les composés de formule (I), et lorsque les substituants  $R^2$  et  $R^3$  d'une part, et/ou les substituants  $R^{16}$  et  $R^{17}$  d'autre part sont différents, les atomes de carbone portant ces paires de substituants sont asymétriques, et conduisent ainsi à des énantiomères et/ou des diastéréoisomères. Ces isomères optiques, purs ou non, seuls ou en mélange, font partie intégrante des composés de formule (I).

Parmi les acides susceptibles de former des sels pharmaceutiquement acceptables avec les composés de formule (I) ou de formule (II) ci-dessus, on peut citer, à titre d'exemples non limitatifs, les acides chlorhydrique, phosphorique, sulfurique, tartrique, citrique, maléique, acétique, fumarique, alkylsulfonique et camphorique.

Parmi les bases susceptibles de former des sels pharmaceutiquement acceptables avec les composés de formule (I) ou de formule (II), ci-dessus on peut citer, à titre d'exemples non limitatifs, l'hydroxyde de sodium ou de potassium, la diéthylamine, la triéthylamine, l'éthanolamine, la diéthanolamine, l'arginine et la lysine.

Les composés de formules (I) et (II) ci-dessus comprennent également les pro-drogues de ces composés.

Par "pro-drogues", on entend des composés qui, une fois administrés chez le patient, sont transformés chimiquement et/ou biologiquement par l'organisme vivant, en composés de formules (I) ou (II).

Des exemples de pro-drogues de composés de formule (I) ci-dessus sont ceux pour lesquels  $R^4$  représente un radical -OP, où P est un groupe partant, par exemple un reste d'un sucre comme le saccharose, pouvant ainsi conduire à des composés dans lesquels  $R^4$  représente -OH. De telles pro-drogues sont incluses dans le champ de la présente invention.

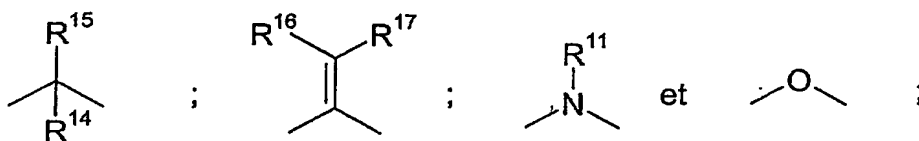
Un grand nombre de composés de formules (I) et (II) définis ci-dessus sont connus, notamment par les publications de brevets et de demandes de brevets US 6,048,896, US 6,323,240, EP 0 885 869 et US 5,877,193. Ces



publications fournissent les procédés de préparation de ces différents composés, procédés auxquels l'homme du métier pourra se référer, ou qu'il pourra adapter, pour synthétiser l'ensemble des composés de formules (I) et (II).

5 Selon une variante de la présente invention, on préfère les composés de formule (I) possédant les caractéristiques suivantes prises séparément ou en combinaison :

- W représente un radical divalent choisi parmi les radicaux suivants :



10 • R<sup>1</sup> représente un radical choisi parmi alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, cycloalkyle, cycloalcényle, un radical hétérocyclique, un radical aryle et un radical hétéroaryle ;

15 • R<sup>2</sup> est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, carboxy, alkyle, alcényle, alkoxy, alkylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle et aryle ;

• R<sup>3</sup> est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, alkyle, alcényle, alkoxy, alkylthio et aryle ;

20 • R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> pouvant également former ensemble un groupement =CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> ;

• R<sup>4</sup> est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, hétéroaryloxy, -N(R<sup>12</sup>R<sup>12'</sup>), -N(R<sup>12</sup>)OR<sup>13</sup>, alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, cycloalkyle, cycloalcényle, aryle, hétéroaryle et radical hétérocyclique ;

25 • R<sup>12</sup> et R<sup>12'</sup>, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, aryle et hétéroaryle ;

• R<sup>13</sup> est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, -N(R<sup>12</sup>R<sup>12'</sup>), et -N(R<sup>12</sup>)OR<sup>13</sup> ;



•  $R^{14}$  est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, carboxy, alkyle, alcényle, alkoxy, alkylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, aryle et arylalkyle ;

5  $R^{14}$  peut également former avec  $R^2$  une liaison, formant ainsi une double liaison entre les atomes de carbone portant respectivement les substituants  $R^{14}$  et  $R^2$  ;  
ou bien  $R^{14}$  forme avec  $R^2$ , et avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle comportant un total de 3, 4, 5 ou 6 atomes de carbone, parmi lesquels 1, 2 ou 3 peut être remplacé par un atome choisi parmi azote et oxygène, le dit cycle pouvant comporter une ou plusieurs insaturations sous forme de  
10 double(s) liaison(s), et être éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi oxo, alkoxy, alkoxycarbonyle et alkylcarbonyloxy ;

•  $R^{15}$  est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, carboxy, alkyle, alcényle, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, alkoxy, alkylthio et  
15 aryle ;

•  $R^{16}$  est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle et aryle ;

•  $R^{17}$  représente l'atome d'hydrogène ; et

•  $R^{11}$  est choisi parmi l'hydrogène et par tout groupement protecteur de  
fonction amine ;

20

ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles  
----- formes tautomères ; -----

les solvates et les hydrates de ces composés ;

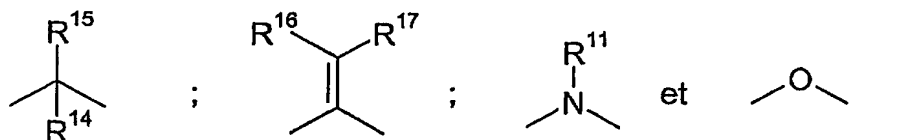
et leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement  
25 acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

Selon une autre variante de la présente invention, celle-ci concerne  
l'utilisation de composés de formule (Ia) possédant une activité inhibitrice de la  
30 kynurénine-3-hydroxylase pour la préparation d'un médicament destiné à la



prévention et/ou au traitement du diabète. Ces composés de formule (Ia) possèdent la structure générale (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle :

- W représente un radical divalent choisi parmi les radicaux suivants :



- 5      • R<sup>1</sup> représente un radical choisi parmi alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, un radical hétérocyclique, un radical aryle et un radical hétéroaryle ;

- 10      • R<sup>2</sup> est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, carboxy, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, et un radical hétérocyclique ;

- R<sup>3</sup> est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, et un radical hétérocyclique ;

- 15      • R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> pouvant également former ensemble un groupement =CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, ou bien former ensemble, et avec l'atome de carbone qui les porte, un radical cycloalkyle ou un radical hétérocyclique ;

- 20      • R<sup>4</sup> est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, hétéroaryloxy, -N(R<sup>12</sup>R<sup>12'</sup>), -N(R<sup>12</sup>)OR<sup>13</sup>, alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, aryle, hétéroaryle et radical hétérocyclique ;

- 25      • R<sup>12</sup> et R<sup>12'</sup>, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, aryle et hétéroaryle ; ou bien R<sup>12</sup> et R<sup>12'</sup> peuvent former ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe hétérocyclique mono ou bicyclique, contenant un total de 5 à 10 atomes, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, le dit radical hétérocyclique comprenant en outre éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons et étant éventuellement substitué



par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, atome d'halogène, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, radical hétérocyclique et trifluorométhyle ;

•  $R^{13}$  est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, hétéroaryle,  $-N(R^{12}R^{12'})$ , et  $-N(R^{12})OR^{13}$  ;

•  $R^{14}$  est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, carboxy, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, cycloalkyle et radical hétérocyclique ;

10  $R^{14}$  peut également former avec  $R^2$  une liaison, formant ainsi une double liaison entre les atomes de carbone portant respectivement les substituants  $R^{14}$  et  $R^2$  ; ou bien  $R^{14}$  forme avec  $R^2$ , et avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle comportant un total de 3, 4, 5, 6 ou 7 atomes de carbone, parmi lesquels 1, 2 ou 3 peut être remplacé par un atome choisi parmi azote, oxygène et  
15 soufre, le dit cycle pouvant comporter une ou plusieurs insaturations sous forme de double(s) liaison(s), et être éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi oxo, alkoxy, alkoxycarbonyle et alkylcarbonyloxy ;

•  $R^{15}$  est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, carboxy, alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, cycloalkyloxy, hétéroaryloxy, hétérocycliloxy, alkylthio, alcénylthio, alcynylthio, arylthio, cycloalkylthio, hétéroarylthio, hétérocyclylthio, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, et radical hétérocyclique ;

25 •  $R^{14}$  et  $R^{15}$  pouvant également former ensemble, et avec l'atome de carbone qui les porte, un radical cycloalkyle ou un radical hétérocyclique ;

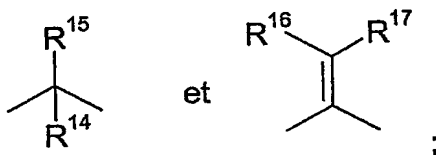
•  $R^{16}$  et  $R^{17}$ , identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle et un radical hétérocyclique ; ou bien  
30  $R^{16}$  et  $R^{17}$  forment ensemble, et avec l'atome de carbone qui les porte, un radical cycloalkyle ou un radical hétérocyclique ; et



- $R^{11}$  est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, cycloalkyle, et cycloalkylalkyle, et par tout groupement protecteur de fonction amine ;  
avec la restriction que lorsque  $R^3$ ,  $R^2$  et  $R^{14}$  représentent chacun l'hydrogène, alors  $R^{15}$  est différent d'un radical alkyle, éventuellement substitué par aryle, hétéroaryle, cycloalkyle et radical hétérocyclique ;  
ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;  
les solvates et les hydrates de ces composés ;  
ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

Parmi les composés (Ia) définis ci-dessus, on préférera en outre les composés de la famille (Ib) appartenant à la formule (I) dans laquelle :

- W représente un radical divalent choisi parmi les radicaux :



- $R^1$  représente un radical phényle, éventuellement substitué par 1, 2 ou 3 groupements choisis parmi cyano, nitro, phényle, benzyle, alkyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alcynyle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alkoxy, thiol  $-SR^{13'}$ ,  $-S(O)R^{13'}$  et  $-S(O_2)R^{13'}$ , et atome d'halogène ;  
•  $R^2$  est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, alkyle, éventuellement substitué, en particulier benzyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alkoxy, alkylthio et phényle ;  
•  $R^3$  est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, alkyle, éventuellement substitué, en particulier benzyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alkoxy, alkylthio et phényle ;  
•  $R^2$  et  $R^3$  pouvant également former ensemble un groupement  $=CR^{16}R^{17}$  ;



- $R^4$  est choisi parmi hydroxy, alkoxy, éventuellement substitué, en particulier benzyloxy, alcényloxy comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alcynyloxy comportant de 2 à 4 atomes de carbone, phénoxy,  $-N(R^{12}R^{12'})$  et  $-N(R^{12})OR^{13}$  ;

5       •  $R^{12}$  et  $R^{12'}$ , identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, éventuellement substitué, en particulier benzyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alcynyle comportant de 2 à 4 atomes de carbone et phényle ;

10       •  $R^{13}$  est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, éventuellement substitué, en particulier benzyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alcynyle comportant de 2 à 4 atomes de carbone et phényle ;

- $R^{13'}$  est choisi parmi un radical alkyle, éventuellement substitué, en particulier benzyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alcynyle comportant de 2 à 4 atomes de carbone et phényle, et  $-N(R^{12}R^{12'})$  ;

15       •  $R^{14}$  est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, alkyle, éventuellement substitué, en particulier benzyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alkoxy, alkylthio et phényle ;

$R^{14}$  peut également former avec  $R^2$  une liaison, formant ainsi une double liaison entre les atomes de carbone portant respectivement les substituants  $R^{14}$  et  $R^2$  ;

20       •  $R^{15}$  est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, alkyle, éventuellement substitué, en particulier benzyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alkoxy, alkylthio et phényle ;

25       •  $R^{16}$  est choisi parmi l'hydrogène, l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, alkyle, éventuellement substitué, en particulier benzyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alkoxy, alkylthio et phényle ; et

- $R^{17}$  représente l'atome d'hydrogène ;

avec la restriction que lorsque  $R^3$ ,  $R^2$  et  $R^{14}$  représentent chacun l'hydrogène, alors  $R^{15}$  est différent d'un radical alkyle, éventuellement substitué par aryle, hétéroaryle, cycloalkyle et radical hétérocyclique ;

30       ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;



les solvates et les hydrates de ces composés ;  
ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

5

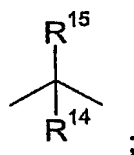
Dans une grande majorité, les composés (Ib) définis ci-dessus présentent une activité inhibitrice de la kynurénine-3-hydroxylase tout à fait intéressante. De ce fait, ces composés sont tout particulièrement préférés et simple à mettre en œuvre pour la préparation de médicaments à visée anti-diabétique.

10

Selon une autre variante de l'invention, celle-ci concerne l'utilisation de composés de la famille (Ic) possédant une activité inhibitrice de la kynurénine-3-hydroxylase pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention et/ou au traitement du diabète. Ces composés de la famille (Ic) possèdent la structure générale (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle :

15

- W représente le radical divalent :



- R<sup>1</sup> représente un radical choisi parmi alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, un radical hétérocyclique, un radical aryle et un radical hétéroaryle ;

20

- R<sup>2</sup> représente l'hydrogène ;
- R<sup>3</sup> représente l'hydrogène ;
- R<sup>4</sup> est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, hétéroaryloxy, -N(R<sup>12</sup>R<sup>12'</sup>), et -N(R<sup>12</sup>)OR<sup>13</sup> ;

25

- R<sup>12</sup> et R<sup>12'</sup>, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, aryle et hétéroaryle ; ou bien R<sup>12</sup> et R<sup>12'</sup> peuvent former ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe



hétérocyclique mono ou bicyclique, contenant un total de 5 à 10 atomes, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, le dit radical hétérocyclique comprenant en outre éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons et étant éventuellement substitué  
5 par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, atome d'halogène, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, radical hétérocyclique et trifluorométhyle ;

- $R^{13}$  est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, hétéroaryle,  $-N(R^{12}R^{12'})$ , et  $-N(R^{12})OR^{13}$ .

10      •  $R^{14}$  représente l'hydrogène ;

- $R^{15}$  représente l'hydrogène ;

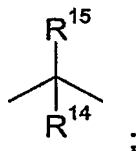
ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

15      ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

Selon une autre variante, l'invention concerne l'utilisation de composés  
20 de la famille (Id) possédant une activité inhibitrice de la kynurénine-3-hydroxylase pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention et/ou au traitement du diabète, les dits composés (Id) possédant la structure générale (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle :

- W représente le radical divalent :



25

- $R^1$  représente un radical choisi parmi alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, un radical hétérocyclique, un radical aryle et un radical hétéroaryle ;



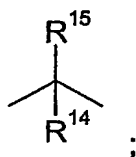
- $R^2$  représente l'hydrogène ;
- $R^3$  représente l'hydrogène ;
- $R^4$  est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, hétéroaryloxy,  $-N(R^{12}R^{12'})$ , et  $-N(R^{12})OR^{13}$  ;
- 5      •  $R^{12}$  et  $R^{12'}$ , identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, aryle et hétéroaryle ; ou bien  $R^{12}$  et  $R^{12'}$  peuvent former ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe hétérocyclique mono ou bicyclique, contenant un total de 5 à 10 atomes, parmi  
10      lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, le dit radical hétérocyclique comprenant en outre éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi  
15      hydroxy, atome d'halogène, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, radical hétérocyclique et trifluorométhyle ;
  - $R^{13}$  est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, hétéroaryle,  $-N(R^{12}R^{12'})$ , et  $-N(R^{12})OR^{13}$ .
  - $R^{14}$  représente l'hydrogène ; et
  - $R^{15}$  est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy,  
20      cycloalkyloxy, hétéroaryloxy et hétérocycloxy ;ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;  
les solvates et les hydrates de ces composés ;  
ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement  
25      acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

Un autre groupe préféré de composés est constitué par les composés de la famille (Ie), possédant une activité inhibitrice de la  
30      kynurénine-3-hydroxylase et utiles pour la préparation d'un médicament destiné



à la prévention et/ou au traitement du diabète, les dits composés (Ie) appartenant à la formule générale (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle :

- W représente le radical divalent :



- 5       • R<sup>1</sup> représente un radical choisi parmi alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, un radical hétérocyclique, un radical aryle et un radical hétéroaryle ;

- 10       • R<sup>2</sup> et R<sup>14</sup> forment ensemble une liaison, formant ainsi une double liaison entre les atomes de carbone portant respectivement R<sup>2</sup> et R<sup>14</sup> ;

- R<sup>3</sup> représente l'hydrogène ;

- R<sup>4</sup> est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, hétéroaryloxy, -N(R<sup>12</sup>R<sup>12'</sup>), et -N(R<sup>12</sup>)OR<sup>13</sup> ;

- 15       • R<sup>12</sup> et R<sup>12'</sup>, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, aryle et hétéroaryle ; ou bien R<sup>12</sup> et R<sup>12'</sup> peuvent former ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe hétérocyclique mono ou bicyclique, contenant un total de 5 à 10 atomes, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, le dit radical hétérocyclique comprenant en outre éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, atome d'halogène, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, radical hétérocyclique et trifluorométhyle ;

- 25       • R<sup>13</sup> est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, hétéroaryle, -N(R<sup>12</sup>R<sup>12'</sup>), et -N(R<sup>12</sup>)OR<sup>13</sup> ; et

- R<sup>15</sup> représente l'hydrogène ;

ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

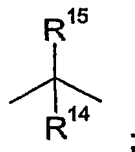


les solvates et les hydrates de ces composés ;  
ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

5

Selon une autre variante de la présente invention, celle-ci concerne l'utilisation de composés de la famille (If) , possédant une activité inhibitrice de la kynurénine-3-hydroxylase et utiles pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention et/ou au traitement du diabète, les dits composés (If)  
10 appartenant à la formule générale (I) telle que définie ci-dessus et dans laquelle :

- W représente le radical divalent :



- R<sup>1</sup> représente un radical choisi parmi alkyle, linéaire ou ramifié  
15 comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, un radical hétérocyclique, un radical aryle et un radical hétéroaryle ;

- R<sup>2</sup> et R<sup>14</sup> forment ensemble une liaison, formant ainsi une double liaison entre les atomes de carbone portant respectivement R<sup>2</sup> et R<sup>14</sup> ;

- R<sup>3</sup> représente l'hydrogène ;

- R<sup>4</sup> est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, hétéroaryloxy, -N(R<sup>12</sup>R<sup>12'</sup>), et -N(R<sup>12</sup>)OR<sup>13</sup> ;

- R<sup>12</sup> et R<sup>12'</sup>, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle,  
25 alkylcarbonyle, aryle et hétéroaryle ; ou bien R<sup>12</sup> et R<sup>12'</sup> peuvent former ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe hétérocyclique mono ou bicyclique, contenant un total de 5 à 10 atomes, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, le dit radical hétérocyclique comprenant en outre



éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, atome d'halogène, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, radical hétérocyclique et trifluorométhyle ;

5           •  $R^{13}$  est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, hétéroaryle,  $-N(R^{12}R^{12'})$ , et  $-N(R^{12})OR^{13}$  ; et

          •  $R^{15}$  est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, cycloalkyloxy, hétéroaryloxy et hétérocyclyloxy ;

          ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques,  
10   éventuelles formes tautomères ;

          les solvates et les hydrates de ces composés ;

          ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base,  
pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues  
pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

15

Parmi les composés de formule générale (I), et selon une autre variante de l'invention, les composés sont choisis parmi la famille des composés (Ig) constituée par :

- l'acide 4-(4'-méthylcyclohexyl)-4-oxobutanoïque ;
- 20 - l'acide 2-hydroxy-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-méthoxy-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-hydroxy-3-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-hydroxy-3-phényl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-hydroxy-3-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- 25 - l'acide 2-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-méthyl-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-chloro-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-chloro-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-fluoro-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- 30 - l'acide 2-fluoro-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-thiométhyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-méthylaldéhyde-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;

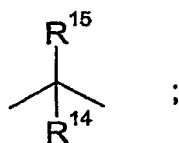


- l'acide 2-phényl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
  - l'acide 2-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
  - l'acide 3-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
  - l'acide 3-phényl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
  - 5 - l'acide 3-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
  - le (R,S)-2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoate de méthyle ;
  - le (R,S)-2-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoate de méthyle ;
  - l'acide 4-(3'-fluorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
  - l'acide 4-(3'-chlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
  - 10 - l'acide 4-(3'-nitrophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
  - l'acide 4-(3'-fluoro-4'-méthoxyphényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
  - l'acide 2-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
  - l'acide 3-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
  - l'acide 3-phényl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
  - 15 - l'acide 3-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
  - l'acide 2,3-diméthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
  - l'acide 2-hydroxy-4-(3'-chlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
  - l'acide 2-hydroxy-4-(3'-fluorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
  - l'acide 2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
  - 20 - l'acide 2-hydroxy-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ; et de
  - l'acide 2-hydroxy-4-(3'-chloro-4'-méthoxyphényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;
- les solvates et les hydrates de ces composés ;
- 25 ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

30 Selon une autre variante de l'invention, on définit une famille de composés (Ih) possédant la structure générale (I) précitée et pour laquelle :



- W représente le radical divalent :



•  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{12'}$ ,  $R^{13}$  et  $R^{14}$  sont tels que définis précédemment ; et

- 5        •  $R^{15}$  est choisi parmi un radical thiol, alkylthio, alcénylthio, alcynylthio, arylthio, cycloalkylthio, hétéroarylthio et hétérocyclylthio ;  
avec la restriction que lorsque  $R^2$ ,  $R^3$  et  $R^{14}$  représentent chacun l'hydrogène, alors  $R^{15}$  ne peut représenter un radical thiol ou alkylthio ;  
ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles  
10 formes tautomères ;  
les solvates et les hydrates de ces composés ;  
ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

15

Les composés de la famille (Ih) sont nouveaux et, à ce titre forment un autre objet de la présente invention. De plus, les composés de la famille (Ih) possèdent des propriétés hypoglycémiantes tout à fait remarquables et à ce titre sont utiles dans le traitement et/ou la prévention du diabète et de ses complications.

20

Les composés de la famille (Ih) sont par conséquent également utiles pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention et/ou au traitement du diabète et de ses complications.

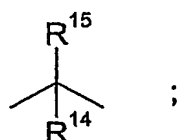
25

En outre, les composés de la famille (Ih) présentent une inhibition de l'activité kynurénine-3-hydroxylase pouvant être reliée à l'activité anti-diabétique observée.



Une sous-famille préférée des composés de la famille (Ih) est constituée par les composés de la famille (Ii) appartenant à la formule générale (I) dans laquelle :

- W représente le radical divalent :



5

- R<sup>1</sup> représente un radical aryle ;
- R<sup>2</sup> représente l'hydrogène, ou forme avec R<sup>14</sup> une liaison ;
- R<sup>3</sup> représente l'hydrogène ;
- R<sup>4</sup> est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, hétéroaryloxy, -N(R<sup>12</sup>R<sup>12'</sup>), et -N(R<sup>12</sup>)OR<sup>13</sup> ;

10

• R<sup>12</sup> et R<sup>12'</sup>, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, aryle et hétéroaryle ; ou bien R<sup>12</sup> et R<sup>12'</sup> peuvent former ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe hétérocyclique mono ou bicyclique, contenant un total de 5 à 10 atomes, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, le dit radical hétérocyclique comprenant en outre éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, atome d'halogène, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, radical hétérocyclique et trifluorométhyle ;

15

• R<sup>13</sup> est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, hétéroaryle, -N(R<sup>12</sup>R<sup>12'</sup>), et -N(R<sup>12</sup>)OR<sup>13</sup>.

- R<sup>14</sup> représente l'hydrogène, ou forme avec R<sup>2</sup> une liaison ; et

25

- R<sup>15</sup> représente un radical arylthio ;

ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

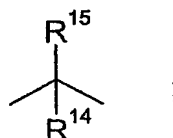
les solvates et les hydrates de ces composés ;



ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

5 Parmi les composés de la famille (li), on préfère en outre les composés de la famille (lj) répondant à la formule générale (l) et dans laquelle :

- W représente le radical divalent :



- R<sup>1</sup> représente un radical phényle ;
- 10 • R<sup>2</sup> représente l'hydrogène ;
- R<sup>3</sup> représente l'hydrogène ;
- R<sup>4</sup> est choisi parmi hydroxy et un radical alkoxy ;
- R<sup>14</sup> représente l'hydrogène ; et
- R<sup>15</sup> représente un radical phénylthio ;
- 15 ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;
- les solvates et les hydrates de ces composés ;
- ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues
- 20 pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

À titre d'illustration, des exemples de composés de la famille (lh) sont :

- composé a :

l'acide 2-benzylthio-4-phényl-4-oxobutanoïque ;

- 25 • composé b :

l'acide 2-(4'-méthylphénylthio)-4-phényl-4-oxobutanoïque ;

- composé c :

l'acide 2-(4'-chlorophénylthio)-4-phényl-4-oxobutanoïque ;



- composé d :

l'acide 2-(4'-fluorophénylthio)-4-phényl-4-oxobutanoïque ;

- composé e :

l'acide 2-phénylthio-4-phényl-4-oxobutanoïque ;

5

- composé f :

l'acide 2-carboxyméthylthio-4-phényl-4-oxobutanoïque ;

- composé g :

l'acide 2-cyclohexylthio-4-phényl-4-oxobutanoïque ;

- composé h :

10

l'acide 2-(2'-naphtylthio)-4-phényl-4-oxobutanoïque ;

ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base,  
15 pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

Parmi les composés de formule (II) précédemment définis, on préfère les composés de la famille (IIa) correspondant à la formule générale (II) dans laquelle :

20

- $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  et  $R^8$  sont tels que définis précédemment ;

- $R^9$  représente l'hydrogène ; et

- $R^{10}$  est choisi parmi un radical phényle, éventuellement substitué en position 3 et/ou 4 par un radical alkyl alkyle ou alkoxy, de préférence méthyle ou méthoxy, et un radical naphtyle ;

25

ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement  
30 acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.



Une autre famille (IIb) de composés de formule (II) est représentée par les composés de formule générale (II) dans laquelle :

- $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  et  $R^8$ , identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, le radical nitro et le radical trifluorométhyle ;  
les radicaux  $R^6$  et  $R^7$  pouvant également former ensemble et avec les atomes de carbone auxquels ils sont rattachés, un cycle benzénique, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène, un radical trifluorométhyle, nitro, et alkoxy ; et
- $R^9$  et  $R^{10}$  sont tels que définis précédemment ;

ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

Selon une variante préférée de l'invention, les composés de formule (II) sont choisis parmi la liste constituée par :

- le 4-méthoxy-N-(4-naphthalén-2-ylthiazol-2-yl)benzènesulfonamide ;
- le 4-amino-N-[4-(3-nitrophényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonamide ;
- le 4-méthyl-N-[4-(3-nitrophényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonamide ;
- le 3,4-diméthoxy-N-[4-(3-nitrophényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonamide ;
- le 4-méthoxy-N-[4-(3-nitrophényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonamide ;
- l'acide [4-(3-nitrophényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonamide naphthalène-2-sulfonique ;
- le N-[4-(2-fluoro-5-trifluorométhylphényl)thiazol-2-yl]-4-méthylbenzènesulfonamide ;
- le N-[4-(3-fluoro-5-trifluorométhylphényl)thiazol-2-yl]-4-méthylbenzènesulfonamide ;



- le 4-méthyl-N-[4-(4-nitrophényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonamide ;
- le 4-amino-N-[4-(2-fluoro-5-trifluorométhylphényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonamide ; et
- le 3,4-diméthoxy-N-[4-(2-fluoro-5-trifluorométhylphényl)thiazol-2-yl]benzènesulfénamide ;

ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

Les composés de formules (I) et (II) précédemment définies sont utiles pour la préparation de médicaments, ou compositions pharmaceutiques, destinés à la prévention et/ou au traitement du diabète et de ses complications.

Les compositions pharmaceutiques comprennent ainsi comme principe actif une quantité efficace sur le plan pharmacologique d'au moins un composé de formule (I) ou de formule (II), seul ou en combinaison avec une ou plusieurs charges, véhicules, colorants, édulcorants, c'est-à-dire tous excipients inertes, non toxiques, appropriés et acceptables sur le plan pharmaceutique et utilisés de manière habituelle dans l'élaboration de compositions pharmaceutiques.

Les compositions pharmaceutiques ainsi obtenues se présenteront sous diverses formes, les plus avantageuses étant les gélules, suppositoires, solutions injectables ou buvables, les patches, les comprimés simples, dragéifiés, pelliculés ou sublinguaux, les sachets, paquets, glossettes, tablettes, crèmes, pommades, gels dermiques, aérosols, etc.

La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de la pathologie à traiter, la voie d'administration ainsi que selon l'âge et le poids du patient. De manière générale, la posologie unitaire s'échelonnera entre 5 mg et



2000 mg par jour, en une ou plusieurs prises, avantageusement entre 10 mg et 1000 mg, par exemple entre 50 mg et 800 mg.

5 Il a été découvert de manière surprenante que les inhibiteurs de la kynurénine-3-hydroxylase possédaient la double activité de contrôler à la fois la sécrétion de glucagon et d'insuline. En effet, en absence de glucose, la sécrétion de glucagon est stimulée alors que celle de l'insuline ne l'est pas. En présence de glucose, la sécrétion d'insuline est potentialisée alors que la sécrétion de glucagon reste normalement inhibée.

10

Une telle dualité d'activité apporte une amélioration considérable par rapport aux procédés de traitement du diabète actuellement utilisés. En effet, les risques d'hypoglycémie sont très fortement diminués, voire quasi inexistants, même lorsque les doses et/ou nombres d'administrations prescrites  
15 sont dépassées ou ont mal été contrôlées.

La présente invention a par conséquent également pour objet un procédé de traitement du diabète, minimisant ou annihilant le risque d'hypoglycémie, le dit procédé consistant à administrer une dose  
20 pharmaceutiquement efficace d'un ou plusieurs composés inhibiteurs de kynurénine-3-hydroxylase de formule (I) ou de formule (II) telles que définies précédemment.

Parmi les composés de formule (I) et qui présentent une activité  
25 inhibitrice de la kynurénine-3-hydroxylase, on peut citer, à titre d'exemples non limitatifs :

- l'acide 4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide 4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- le 4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoate de méthyle ;
- 30 - l'acide (R,S)-2-hydroxy-4-(3'-chlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (R,S)-2-hydroxy-4-(3'-fluorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (R,S)-2-hydroxy-4-(3'-nitrophényl)-4-oxo-butanoïque ;



- l'acide (*R,S*)-2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (*S*)-2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (*R*)-2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- le (*R,S*)-2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoate de
- 5 méthyle ;
- l'acide (*R,S*)-2-hydroxy-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (*R,S*)-2-méthoxy-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (*R,S*)-2-méthoxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-
- butanoïque ;
- 10 - l'acide (*R,S*)-2-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (*R,S*)-3-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide 2-hydroxy-3-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-
- butanoïque ;
- l'acide (*R,S*)-2-méthyl-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- 15 - l'acide (*R,S*)-2-chloro-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide 2-méthylidène-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (*R,S*)-3-phényl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- le (*R,S*)-2-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoate de
- méthyle ;
- 20 - l'acide (*R,S*)-2-phényl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (*R,S*)-2-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (*E*)-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide (*E*)-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide (*E*)-4-(3'-fluorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- 25 - l'acide (*E*)-4-(3'-chlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide (*E*)-4-(3'-nitrophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide (*E*)-2-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide 3-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide 3-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- 30 - l'acide (*E*)-2-hydroxy-4-(3'-chlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide (*E*)-2-hydroxy-4-(3'-fluorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide (*E*)-2-hydroxy-4-(4'-chlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;



- l'acide (*E*)-2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide (*E*)-2-hydroxy-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- le (*E*)-2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoate de méthyle ; et

5                   - le (*E*)-2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoate d'éthyle ;

ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

10                  ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

15                  L'invention a également pour objet un procédé de prévention ou de traitement du diabète et/ou de ses complications comportant l'administration, à un patient qui en a besoin, d'une dose d'un ou plusieurs composés inhibiteurs de kynunérine-3-hydroxylase de formule (I) ou de formule (II) définies précédemment, telle qu'elle produise une inhibition sensible de la kynunérine-3-hydroxylase chez le patient.

20                  En particulier, le procédé précédemment défini, permet la prévention du diabète, notamment chez les patients présentant les caractéristiques de la pathologie du diabète, sans que celle-ci ne soit encore déclarée. Les critères pour le diagnostic de cette pathologie ont par exemple été définis dans *Diabetes Care*, vol. 25, suppl. 1, Janvier 2002.

25                  Parmi les complications on peut mentionner, notamment, l'hypertension artérielle, les processus inflammatoires liés au diabète, les néphropathies diabétiques, les neuropathies diabétiques périphériques et les rétinopathies d'origine diabétique.

30                  Comme indiqué précédemment, les composés de formule (I) et (II) définies ci-dessus se sont avérés utiles dans la prévention et/ou le traitement



du diabète et de ses complications, selon un mode d'action jusqu'à présent  
inconnu dans ce domaine thérapeutique.

L'invention a également trait à un procédé de fabrication de  
5 médicaments pour le traitement et/ou la prévention du diabète, en particulier du  
diabète non insulino-dépendant, et de ses complications, par inhibition de la  
kynurénine-3-hydroxylase, dans lequel on soumet au moins un composé de  
formule (I) ou (II) à un test d'inhibition de la kynurénine-3-hydroxylase *in vitro*,  
puis on conditionne les molécules répondant positivement auxdits tests sous  
10 forme de composition pharmaceutique, éventuellement avec adjonction d'une  
charge ou d'un véhicule acceptable sur le plan pharmaceutique.

Enfin, l'invention a également pour objet un procédé de criblage de  
composés candidats pour une activité de prévention ou de traitement du  
15 diabète, et notamment du diabète non insulino-dépendant ou de ses  
complications, par inhibition de la kynurénine-3-hydroxylase, les dits candidats  
ne répondant pas aux formules (I) ou (II), procédé dans lequel on soumet les  
composés candidats à un test *in vitro* d'inhibition de la kynurénine-3-  
hydroxylase et l'on retient le candidat ayant répondu positivement à ce test.

20 Parmi les candidats, on préférera les composés déjà connus pour avoir  
une activité anti-diabétique.

Les exemples suivant illustrent, sans apporter aucune limitation de  
quelque sorte à l'invention, quelques uns des objets de l'invention, en particulier  
25 les procédés de préparation et les activités de certains des composés décrits  
précédemment dans des tests d'activité anti-diabétique et d'inhibition de la  
kynurénine-3-hydroxylase.

#### Exemple de préparation

30 Préparation de l'acide 2-(2'-naphtylthio)-4-phényl-4-oxobutanoïque  
(composé h)



Dans un tricol sous argon, 7,04g (0,04 mole) d'acide 3-benzoylacrylique commercial sont dissous dans 90 mL de chlorure de méthylène. On ajoute alors le 2-naphtalènethiol (0,04 mole ; 1 équivalent). Le milieu réactionnel est laissé 20 heures à 20°C, puis concentré sous vide. Le produit solide brut isolé est ensuite trituré dans l'éther isopropylique, essoré et recristallisé dans l'éther isopropylique.

Poids isolé : 5,55 g ; rendement = 41% ; Point de Fusion = 146-149 C° (point de fusion capillaire).

RMN du proton (200Mhz , solvant DMSO deutérié): 3,74 ppm, multiplet, 2H ; 4,43 ppm, singulet large, 1H ; 7,9 ppm, multiplet, 12H arom. ; 12,9 ppm, COOH).

Spectrométrie infrarouge (cm<sup>-1</sup>): 1702,8 ; 1680,7 ; 1595,0 ; 1435,2 ; 1326,6 ; 1217,6.

Analyse CCM :

silice, éluant : méthylcyclohexane, acetate d'etyle, acide acetique (50:45:5) : Rf : 0,53.

Les composés de la famille (Ih) telle que définie précédemment ont été préparés selon un procédé analogue.

### Étude de l'activité inhibitrice sur la kynurénine-3-hydroxylase dans le foie de rat

#### Protocole expérimental

Des foies de rats sont homogénéisés (1:8 poids/volume) dans une solution tampon comprenant :

- saccharose 0,25 M ;
- Tris 50 mM pH 7,4 ;
- EDTA 1 mM ; et
- DTT 1 mM.



Les homogénats sont centrifugés pendant 10 minutes à 12 000 tours/minute. Les culots sont mis à nouveau en suspension dans la solution tampon décrite ci-dessus (1:2 poids/volume).

On détermine l'inhibition de la kynurénine hydroxylase par incubation de  
5 10 µL de l'homogénat avec du NADPH (2 mM), de la kynurénine (100 µM) et différentes concentrations des composés à tester dans un volume final de 100 µL à 37°C pendant 5 minutes.

Les composés sont testés à des concentrations comprises entre 1 µM  
10 et 300 µM. Le 3,4-diméthoxy-N-[4-(3-nitrophényl)thiazol-2-yl]benzène-sulfonamide est un composé de la société Hoffmann Laroche (Bâle, voir *J. Med. Chem.*, 40, (1997), 4738). La 30H-kynurénine a été testée selon le protocole décrit par Carpendo et al. (*Neuroscience*, 61, (1994), 237-244).

#### 15 Résultats

Chacune des expériences est répétée une fois et les valeurs de IC<sub>50</sub> (en µmol/L) sont calculées et sont données sous forme de moyenne de ces deux expériences.

À titre d'exemple, l'acide (R)-2-benzyl-4-(4-fluorophényl)-4-  
20 oxobutanoïque (composé i) présente une IC<sub>50</sub> de 1 ± 0,2 µmol/L, alors que le 3,4-diméthoxy-N-[4-(3-nitrophényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonamide (composé k) présente une IC<sub>50</sub> de 10 ± 2,1 µmol/L.

#### Étude de l'activité antidiabétique chez le rat NOSTZ

25 On a déterminé l'activité antidiabétique des composés de formules (I) et (II), par voie orale, sur un modèle expérimental de diabète non-insulino-dépendant, induit chez le rat par la Streptozotocine.

Le modèle de diabète, non-insulinodépendant, est obtenu chez le rat par une injection néonatale (le jour de la naissance) de Streptozotocine.

30 Les rats diabétiques utilisés sont âgés de 8 semaines. La stabulation des animaux est réalisée, du jour de leur naissance au jour de l'expérimentation, dans une animalerie à température régulée de 21°C à 22°C



et soumise à un cycle fixe de lumière (de 7 à 19 heures) et d'obscurité (de 19 à 7 heures). Leur alimentation a consisté en un régime d'entretien, eau et nourriture ont été fournies «ab libitum», à l'exception du jeûne de 2 heures précédant les tests où la nourriture est retirée (état postabsorptif).

5 Les rats sont traités par voie orale pendant un (J1) ou quatre (J4) jours avec le produit à tester. Deux heures après la dernière administration du produit et 30 minutes après anesthésie des animaux au Pentobarbital sodique (Nembutal®), un prélèvement sanguin de 300 µL est effectué à l'extrémité de la queue.

10 Parmi les composés de formule (I), les composés de la famille (Ih), notamment les composés de la sous-famille (Ii), en particulier le composé h défini précédemment (acide 2-(2'-naphtylthio)-4-phényl-4-oxobutanoïque), ainsi que le composé d de la sous-famille (Ij) (acide 2-(4'-fluorophénylthio)-4-phényl-4-oxobutanoïque) ont été évalués selon le protocole expérimental décrit ci-  
15 dessus.

Les résultats présentés ci-dessous sont exprimés en pourcentage d'évolution de la glycémie à J1 et J4 (nombre de jours de traitement) par rapport à J0 (avant le traitement).

Composé	J1 (20mg)	J1 (200mg)	J4 (20mg)	J4 (200mg)
d	-3	7	-19	-12
h	7	10	-12	-21

20

Ces résultats montrent l'efficacité des composés, notamment de formule (Ih), pour faire diminuer la glycémie chez les animaux diabétiques.

Cette activité antidiabétique est corrélée avec un effet inhibiteur sur la kynurénine-3-hydroxylase de cette famille de molécules.

25

### Étude de l'effet sur la production hépatique de glucose

#### Matériel et méthode :

Les hépatocytes sont isolés à partir de foie de rat Wistar à jeun depuis 24 heures par la méthode décrite dans : *Methods cell biol*, 13, (1975), 29-83.



Les hépatocytes sont mis en culture pendant 16 à 18 heures dans un milieu RPMI 1640 sans glucose mais supplémenté en glutamine 1%, pénicilline 100 U/mL, Streptomycine 100 mg/mL et hydrocortisone hémisuccinate  $7.10^{-5}$  M.

Après un lavage dans un tampon PBS pH 7,4, les cellules sont incubées 2 heures à 37°C dans un tampon KREBS sans glucose ni insuline contenant du lactate/Pyruvate (10/1 mM) en présence ou en absence des composés à tester. Le MICA 10  $\mu$ M (acide 5-méthoxy-indole-2-carboxylique) est utilisé comme substance de référence. Deux expériences identiques sont réalisées.

La quantification du glucose se fait par une méthode colorimétrique utilisant la glucose oxydase (*IL test<sup>TM</sup> Glucose de MONARCH 181633-80*). Le dosage des protéines se fait sur le reste du milieu d'incubation par la méthode de Lowry (*BIO-RAD Dosage des protéines BIO-RAD 5000116*).

Les résultats sont exprimés en nmoles de glucose produit par ng de protéines. Le test statistique utilisé est le test t.

### Résultats

Il a ainsi été mis en évidence que le tryptophane et la kynurénine sont de puissants inhibiteurs de la production hépatique de glucose *in vitro*.

Effet de deux inhibiteurs de kynurenine 3 hydroxylase

À titre d'exemple, l'acide (*R*)-2-benzyl-4-(4-fluorophényl)-4-oxobutanoïque (composé i) et l'acide (*R,S*)-2-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque (composé j), deux inhibiteurs de la kynurénine-3-hydroxylase, se sont révélés être de puissants inhibiteurs de la production hépatique de glucose *in vitro*, comme le montrent les résultats suivants :

Composé	Concentration ( $\mu$ M)	Production Hépatique de Glucose (mmole/mg protéine)	Inhibition (%)
MICA	10		67**
Composé i	0	101 $\pm$ 6	-
	1	88 $\pm$ 7	13
	10	73 $\pm$ 4	28**



Composé	Concentration ( $\mu\text{M}$ )	Production Hépatique de Glucose (mmole/mg protéine)	Inhibition (%)
	100	$39 \pm 3$	62**
Composé j	0	$101 \pm 6$	-
	1	$71 \pm 3$	30**
	10	$50 \pm 3$	51**
	100	$35 \pm 1$	65**
Composé k	0	$587 \pm 12$	-
	10	$605 \pm 24$	0
	100	$460 \pm 12$	22
Kynurénine	0	$101 \pm 6$	-
	1	$99 \pm 5$	2
	10	$97 \pm 6$	4
	100	$66 \pm 4$	25**
	1000	$22 \pm 2$	78**
Tryptophane	0	$587 \pm 12$	-
	10	$518 \pm 8$	12
	100	$111 \pm 5$	81**

**Étude de l'effet sur la sécrétion des hormones pancréatiques, insuline et glucagon, chez le rat diabétique N0STZ**

5 **Matériel et méthode :**

Le pancréas est prélevé sur des animaux rendus diabétiques par injection de streptozotocine le jour de la naissance (Portha et al., *Diabetes*, **23** : 889-895; (1974)) et anesthésiés au pentobarbital (Nembutal : 45 mg/kg ; voie intraperitonéale).

10 L'isolement et la perfusion du pancréas ont été réalisés selon une modification (Assan et al., *Nature*, **239**, (1972), 125-126) du protocole décrit par Sussman et al. (*Diabetes*, **15**, (1966), 466-472).

L'effet des composés ou des substances de référence est testé pendant 35 minutes (de  $t = 20$  min. à  $t = 55$  min.) dans du tampon Krebs en



absence de glucose, puis 30 minutes (de  $t = 55$  min. à  $t = 85$  min.) en présence de glucose 16,5 mM.

La concentration des hormones, insuline et glucagon, sécrétées dans le milieu est mesurée par un dosage radio-immunologique par compétition à l'aide  
5 des kits - Insulin-CT Cis bio international, Schering et Glugagon -10904-Biochem immuno system, respectivement.

Les résultats sont exprimés comme la moyenne  $\pm$  ESM (écart standard moyen) de plusieurs expériences. Le test statistique utilisé est le test de Scheffé.

10

#### **Résultats :**

**Effet du tryptophane et de ses métabolites sur la sécrétion d'insuline et de glucagon dans des pancréas isolés perfusés de rat diabétiques N0 STZ**

15

La Figure 1 montre que le tryptophane stimule la sécrétion d'insuline de façon glucose-dépendante dans un pancréas de rat diabétique. De même, la Figure 2 montre que le tryptophane stimule la sécrétion de glucagon de façon glucose-dépendante dans un pancréas de rat diabétique.

20

L'acide kynurénique, comme le tryptophane, stimule la sécrétion d'insuline (Figure 3) et de glucagon (Figure 4), de façon glucose dépendante dans un pancréas de rat diabétique.

25

La Figure 5 et la Figure 6 présentent le profil de sécrétion d'insuline et de glucagon, respectivement, stimulée par la kynurénine (à  $10^{-4}$  M et  $10^{-5}$  M) de façon glucose dépendante dans un pancréas de rat diabétique. Cette stimulation est similaire à celle obtenue par le tryptophane et l'acide kynurénique.

30

**Effet des inhibiteurs de kynurénine-3-hydroxylase sur la sécrétion d'insuline et de glucagon dans des pancréas isolés perfusés de rat diabétiques N0 STZ**



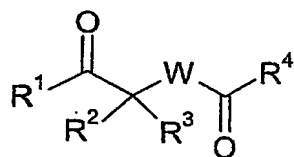
Les inhibiteurs de kynurénine-3-hydroxylase présentent le même profil de sécrétion d'insuline et de glucagon que le tryptophane, la kynurénine et l'acide kynurénique. Cette constatation est visible sur les Figures 7 et 8 (stimulation d'insuline et de glucagon, respectivement, par le composé i) et sur  
5 les Figures 9 et 10 (stimulation d'insuline et de glucagon, respectivement, par le composé k).

---

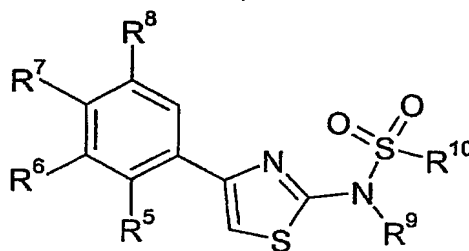


## REVENDICATIONS

- 5 1. Utilisation d'au moins un composé pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention et/ou au traitement du diabète, et de ses complications, par inhibition de la kynurénine-3-hydroxylase.
2. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle le médicament est  
10 destiné à la prévention et/ou au traitement du diabète non insulino-dépendant, et de ses complications.
3. Utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans laquelle le composé répond à la formule générale (I) ou à la formule générale (II) :



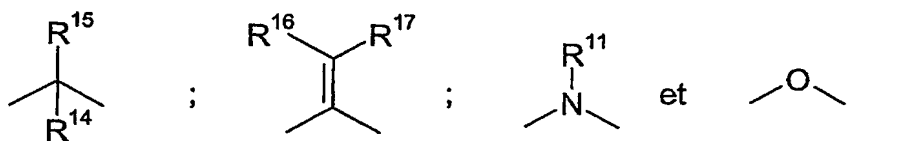
(I)



(II)

dans lesquelles :

- W représente un radical divalent choisi parmi les radicaux suivants :

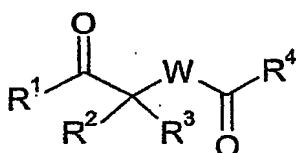


- R<sup>1</sup> représente un radical choisi parmi alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, un radical hétérocyclique, un radical aryle et un radical hétéroaryle ;

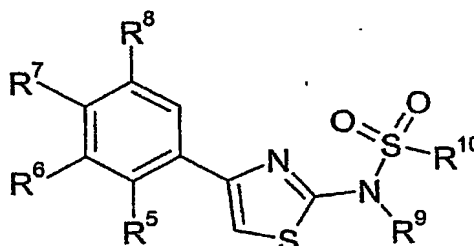


## REVENDEICATIONS

- 5 1. Utilisation d'au moins un composé inhibiteur de la kynurénine-3-hydroxylase pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention et/ou au traitement du diabète, et de ses complications, par inhibition de la kynurénine-3-hydroxylase.
- 10 2. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle le médicament est destiné à la prévention et/ou au traitement du diabète non insulino-dépendant, et de ses complications.
3. Utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans laquelle le  
15 composé répond à la formule générale (I) ou à la formule générale (II) :



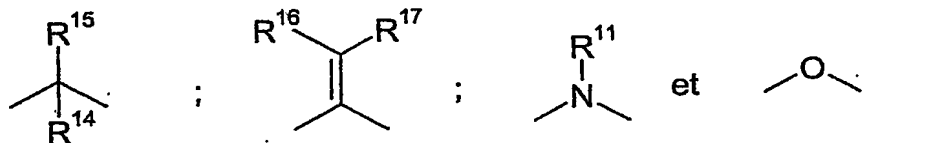
(I)



(II)

dans lesquelles :

- W représente un radical divalent choisi parmi les radicaux suivants :



20

- R<sup>1</sup> représente un radical choisi parmi alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, un radical hétérocyclique, un radical aryle et un radical hétéroaryle ;

25



- $R^2$  est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, carboxy, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, et un radical hétérocyclique ;

- $R^3$  est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, et un radical hétérocyclique ;

- $R^2$  et  $R^3$  pouvant également former ensemble un groupement  $=CR^{16}R^{17}$  ; ou bien former ensemble, et avec l'atome de carbone qui les porte, un radical cycloalkyle ou un radical hétérocyclique ;

- $R^4$  est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, hétéroaryloxy,  $-N(R^{12}R^{12'})$ ,  $-N(R^{12})OR^{13}$ , alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, aryle, hétéroaryle et radical hétérocyclique ;

- $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  et  $R^8$ , identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, le radical nitro, cyano, hydroxy, trifluorométhyle, alkyle, alkoxy, cycloalkyle et aryle ;

les radicaux  $R^5$  et  $R^6$  d'une part ou,  $R^6$  et  $R^7$  d'autre part, peuvent également former ensemble et avec les atomes de carbone auxquels ils sont rattachés, un cycle benzénique, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène, le radical trifluorométhyle, cyano, nitro, un radical alkyle et un radical alkoxy ;

- $R^9$  représente l'hydrogène ou un radical alkyle ;

- $R^{10}$  est choisi parmi un radical alkyle, aryle et hétéroaryle ;

- $R^{12}$  et  $R^{12'}$ , identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, aryle et hétéroaryle ; ou bien  $R^{12}$  et  $R^{12'}$  peuvent former ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe hétérocyclique mono ou bicyclique, contenant un total de 5 à 10 atomes, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, le dit radical hétérocyclique comprenant en outre



éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, atome d'halogène, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, radical hétérocyclique et trifluorométhyle ;

5       •  $R^{13}$  est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, hétéroaryle,  $-N(R^{12}R^{12'})$ , et  $-N(R^{12})OR^{13}$ .

10       •  $R^{14}$  est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, carboxy, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, cycloalkyle et radical hétérocyclique ;

15        $R^{14}$  peut également former avec  $R^2$  une liaison, formant ainsi une double liaison entre les atomes de carbone portant respectivement les substituants  $R^{14}$  et  $R^2$  ; ou bien  $R^{14}$  forme avec  $R^2$ , et avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle comportant un total de 3, 4, 5, 6 ou 7 atomes de carbone, parmi lesquels 1, 2 ou 3 peut être remplacé par un atome choisi parmi azote, oxygène et soufre, le dit cycle pouvant comporter une ou plusieurs insaturations sous forme de double(s) liaison(s), et être éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi oxo, alkoxy, alkoxycarbonyle et alkylcarbonyloxy ;

20       •  $R^{15}$  est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, carboxy, alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, cycloalkyloxy, hétéroaryloxy, hétérocyclyloxy, alkylthio, alcénylthio, alcynylthio, arylthio, cycloalkylthio, hétéroarylthio, hétérocyclylthio, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, et radical hétérocyclique ;

25       •  $R^{14}$  et  $R^{15}$  pouvant également former ensemble, et avec l'atome de carbone qui les porte, un radical cycloalkyle ou un radical hétérocyclique ;

      •  $R^{16}$  et  $R^{17}$ , identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle et un radical hétérocyclique ; ou bien

30       •  $R^{16}$  et  $R^{17}$  forment ensemble, et avec l'atome de carbone qui les porte, un radical cycloalkyle ou un radical hétérocyclique ; et



- $R^{11}$  est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, cycloalkyle, et cycloalkylalkyle, et par tout groupement protecteur de fonction amine ;

5 ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

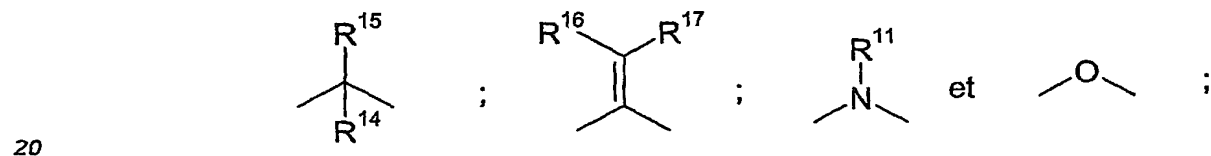
les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de  
10 ces composés.

4. Utilisation selon la revendication 3, dans laquelle le composé appartient à la formule générale (I).

15 5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lesquelles le composé de formule (I) possède les caractéristiques suivantes prises séparément ou en combinaison :

- W représente un radical divalent choisi parmi les radicaux suivants :  
W représente un radical divalent choisi parmi les radicaux suivants :



- $R^1$  représente un radical choisi parmi alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, cycloalkyle, cycloalcényle, un radical hétérocyclique, un radical aryle et un radical hétéroaryle ;

25 ◦  $R^2$  est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, carboxy, alkyle, alcényle, alkoxy, alkylthio, alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl et aryle ;

- $R^3$  est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, alkyle, alcényle, alkoxy, alkylthio et aryle ;



- $R^2$  et  $R^3$  pouvant également former ensemble un groupement  $=CR^{16}R^{17}$  ;

- $R^4$  est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, *hétéroaryloxy*,  $-N(R^{12}R^{12'})$ ,  $-N(R^{12})OR^{13}$ , alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, cycloalkyle, *cycloalcényle*, aryle, *hétéroaryle* et radical *hétérocyclique* ;

- $R^{12}$  et  $R^{12'}$ , identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, aryle et *hétéroaryle* ;

10      •  $R^{13}$  est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, aryle,  $-N(R^{12}R^{12'})$ , et  $-N(R^{12})OR^{13}$  ;

- $R^{14}$  est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, carboxy, alkyle, alcényle, alkoxy, alkylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, aryle et arylalkyle ;

15       $R^{14}$  peut également former avec  $R^2$  une liaison, formant ainsi une double liaison entre les atomes de carbone portant respectivement les substituants  $R^{14}$  et  $R^2$  ; ou bien  $R^{14}$  forme avec  $R^2$ , et avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle comportant un total de 3, 4, 5 ou 6 atomes de carbone, parmi lesquels 1, 2 ou 3 peut être remplacé par un atome choisi parmi azote et oxygène, le dit  
20      cycle pouvant comporter une ou plusieurs insaturations sous forme de double(s) liaison(s), et être éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi oxo, alkoxy, alkoxycarbonyle et alkylcarbonyloxy ;

25      •  $R^{15}$  est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, carboxy, alkyle, alcényle, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, alkoxy, alkylthio et aryle ;

- $R^{16}$  est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle et aryle ;

- $R^{17}$  représente l'atome d'hydrogène ; et

30      •  $R^{11}$  est choisi parmi l'hydrogène et par tout groupement protecteur de fonction amine ;



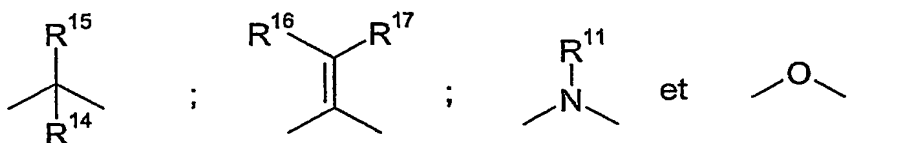
ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

et leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, dans lesquelles le composé appartient à la famille (Ia) de formule générale (I) dans laquelle :

- W représente un radical divalent choisi parmi les radicaux suivants :



• R<sup>1</sup> représente un radical choisi parmi alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, un radical hétérocyclique, un radical aryle et un radical hétéroaryle ;

• R<sup>2</sup> est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, carboxy, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, et un radical hétérocyclique ;

• R<sup>3</sup> est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, et un radical hétérocyclique ;

• R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> pouvant également former ensemble un groupement =CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, ou bien former ensemble, et avec l'atome de carbone qui les porte, un radical cycloalkyle ou un radical hétérocyclique ;

• R<sup>4</sup> est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, hétéroaryloxy, -N(R<sup>12</sup>R<sup>12'</sup>), -N(R<sup>12</sup>)OR<sup>13</sup>, alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, aryle, hétéroaryle et radical hétérocyclique ;



•  $R^{12}$  et  $R^{12'}$ , identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, aryle et hétéroaryle ; ou bien  $R^{12}$  et  $R^{12'}$  peuvent former ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe  
5 hétérocyclique mono ou bicyclique, contenant un total de 5 à 10 atomes, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, le dit radical hétérocyclique comprenant en outre éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi  
10 hydroxy, atome d'halogène, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, radical hétérocyclique et trifluorométhyle ;

•  $R^{13}$  est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, hétéroaryle,  $-N(R^{12}R^{12'})$ , et  $-N(R^{12})OR^{13}$  ;

•  $R^{14}$  est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol,  
15 carboxy, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, cycloalkyle et radical hétérocyclique ;

$R^{14}$  peut également former avec  $R^2$  une liaison, formant ainsi une double liaison entre les atomes de carbone portant respectivement les substituants  $R^{14}$  et  $R^2$  ;  
20 ou bien  $R^{14}$  forme avec  $R^2$ , et avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle comportant un total de 3, 4, 5, 6 ou 7 atomes de carbone, parmi lesquels 1, 2 ou 3 peut être remplacé par un atome choisi parmi azote, oxygène et soufre, le dit cycle pouvant comporter une ou plusieurs insaturations sous forme de double(s) liaison(s), et être éventuellement substitué par un ou plusieurs  
25 radicaux, identiques ou différents, choisis parmi oxo, alkoxy, alkoxycarbonyle et alkylcarbonyloxy ;

•  $R^{15}$  est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, carboxy, alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, cycloalkyloxy, hétéroaryloxy, hétérocyclyloxy,  
30 alkylthio, alcénylthio, alcynylthio, arylthio, cycloalkylthio, hétéroarylthio, hétérocyclylthio, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, et radical hétérocyclique ;



•  $R^{14}$  et  $R^{15}$  pouvant également former ensemble, et avec l'atome de carbone qui les porte, un radical cycloalkyle ou un radical hétérocyclique ;

•  $R^{16}$  et  $R^{17}$ , identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle et un radical hétérocyclique ; ou bien  $R^{16}$  et  $R^{17}$  forment ensemble, et avec l'atome de carbone qui les porte, un radical cycloalkyle ou un radical hétérocyclique ; et

•  $R^{11}$  est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, cycloalkyle, et cycloalkylalkyle, et par tout groupement protecteur de fonction amine ;

avec la restriction que lorsque  $R^3$ ,  $R^2$  et  $R^{14}$  représentent chacun l'hydrogène, alors  $R^{15}$  est différent d'un radical alkyle, éventuellement substitué par aryle, hétéroaryle, cycloalkyle et radical hétérocyclique ;

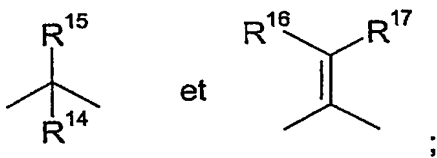
ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

7. Utilisation selon la revendication 6, dans laquelle le composé appartient à la famille (Ib) de formule générale (I) dans laquelle :

• W représente un radical divalent choisi parmi les radicaux :



•  $R^1$  représente un radical phényle, éventuellement substitué par 1, 2 ou 3 groupements choisis parmi cyano, nitro, phényle, benzyle, alkyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alcynyle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alkoxy, thiol  $-SR^{13'}$ ,  $-S(O)R^{13'}$  et  $-S(O_2)R^{13'}$ , et atome d'halogène ;



- $R^2$  est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, alkyle, éventuellement substitué, en particulier benzyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alkoxy, alkylthio et phényle ;

- $R^3$  est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, alkyle, éventuellement substitué, en particulier benzyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alkoxy, alkylthio et phényle ;

- $R^2$  et  $R^3$  pouvant également former ensemble un groupement  $=CR^{16}R^{17}$  ;

- $R^4$  est choisi parmi hydroxy, alkoxy, éventuellement substitué, en particulier benzyloxy, alcényloxy comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alcynyloxy comportant de 2 à 4 atomes de carbone, phénoxy,  $-N(R^{12}R^{12'})$  et  $-N(R^{12})OR^{13}$  ;

- $R^{12}$  et  $R^{12'}$ , identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, éventuellement substitué, en particulier benzyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alcynyle comportant de 2 à 4 atomes de carbone et phényle ;

- $R^{13}$  est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, éventuellement substitué, en particulier benzyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alcynyle comportant de 2 à 4 atomes de carbone et phényle ;

- $R^{13'}$  est choisi parmi un radical alkyle, éventuellement substitué, en particulier benzyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alcynyle comportant de 2 à 4 atomes de carbone et phényle, et  $-N(R^{12}R^{12'})$  ;

- $R^{14}$  est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, alkyle, éventuellement substitué, en particulier benzyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alkoxy, alkylthio et phényle ;

$R^{14}$  peut également former avec  $R^2$  une liaison, formant ainsi une double liaison entre les atomes de carbone portant respectivement les substituants  $R^{14}$  et  $R^2$  ;

- $R^{15}$  est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, alkyle, éventuellement substitué, en particulier benzyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alkoxy, alkylthio et phényle ;



- $R^{16}$  est choisi parmi l'hydrogène, l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, alkyle, éventuellement substitué, en particulier benzyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alkoxy, alkylthio et phényle ; et

- $R^{17}$  représente l'atome d'hydrogène ;

5 avec la restriction que lorsque  $R^3$ ,  $R^2$  et  $R^{14}$  représentent chacun l'hydrogène, alors  $R^{15}$  est différent d'un radical alkyle, éventuellement substitué par aryle, hétéroaryle, cycloalkyle et radical hétérocyclique ;

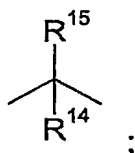
ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

10 les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

15 8. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, dans laquelle le composé est choisi dans la famille (Ic) de formule générale (I), dans laquelle :

- W représente le radical divalent :



20 •  $R^1$  représente un radical choisi parmi alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, un radical hétérocyclique, un radical aryle et un radical hétéroaryle ;

- $R^2$  représente l'hydrogène ;

- $R^3$  représente l'hydrogène ;

25 •  $R^4$  est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, hétéroaryloxy,  $-N(R^{12}R^{12'})$ , et  $-N(R^{12})OR^{13}$  ;

- $R^{12}$  et  $R^{12'}$ , identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, aryle et hétéroaryle ; ou bien  $R^{12}$  et  $R^{12'}$  peuvent former



ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe hétérocyclique mono ou bicyclique, contenant un total de 5 à 10 atomes, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, le dit radical hétérocyclique comprenant en outre  
5 éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, atome d'halogène, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, radical hétérocyclique et trifluorométhyle ;

•  $R^{13}$  est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle,  
10 aryle, hétéroaryle,  $-N(R^{12}R^{12'})$ , et  $-N(R^{12})OR^{13}$ .

•  $R^{14}$  représente l'hydrogène ;

•  $R^{15}$  représente l'hydrogène ;

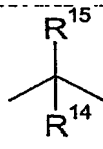
ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

15 les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

20 9. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, dans laquelle le composé est choisi dans la famille (Id) de formule générale (I), dans laquelle :

• W représente le radical divalent :



•  $R^1$  représente un radical choisi parmi alkyle, linéaire ou ramifié  
25 comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, un radical hétérocyclique, un radical aryle et un radical hétéroaryle ;

•  $R^2$  représente l'hydrogène ;

•  $R^3$  représente l'hydrogène ;



- $R^4$  est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, hétéroaryloxy,  $-N(R^{12}R^{12'})$ , et  $-N(R^{12})OR^{13}$  ;

- $R^{12}$  et  $R^{12'}$ , identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, aryle et hétéroaryle ; ou bien  $R^{12}$  et  $R^{12'}$  peuvent former ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe hétérocyclique mono ou bicyclique, contenant un total de 5 à 10 atomes, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, le dit radical hétérocyclique comprenant en outre éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, atome d'halogène, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, radical hétérocyclique et trifluorométhyle ;

- $R^{13}$  est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, hétéroaryle,  $-N(R^{12}R^{12'})$ , et  $-N(R^{12})OR^{13}$ .

- $R^{14}$  représente l'hydrogène ; et

- $R^{15}$  est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, cycloalkyloxy, hétéroaryloxy et hétérocycloxy ;

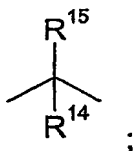
ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

10. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, dans laquelle le composé est choisi dans la famille (Ie) de formule générale (I), dans laquelle :

- W représente le radical divalent :





- $R^1$  représente un radical choisi parmi alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, un radical hétérocyclique, un radical aryle et un radical hétéroaryle ;

5       

- $R^2$  et  $R^{14}$  forment ensemble une liaison, formant ainsi une double liaison entre les atomes de carbone portant respectivement  $R^2$  et  $R^{14}$  ;

- $R^3$  représente l'hydrogène ;

- $R^4$  est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, hétéroaryloxy,  $-N(R^{12}R^{12'})$ , et  $-N(R^{12})OR^{13}$  ;

10       

- $R^{12}$  et  $R^{12'}$ , identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, aryle et hétéroaryle ; ou bien  $R^{12}$  et  $R^{12'}$  peuvent former ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe hétérocyclique mono ou bicyclique, contenant un total de 5 à 10 atomes, parmi

15       lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, le dit radical hétérocyclique comprenant en outre éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi

20       hydroxy, atome d'halogène, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, radical hétérocyclique et trifluorométhyle ;

- $R^{13}$  est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, hétéroaryle,  $-N(R^{12}R^{12'})$ , et  $-N(R^{12})OR^{13}$  ; et

---

- $R^{15}$  représente l'hydrogène ;

25       ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

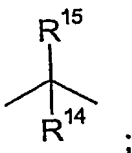
les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.



11. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, dans laquelle le composé est choisi dans la famille (If) de formule générale (I), dans laquelle :

- W représente le radical divalent :



- 5 • R<sup>1</sup> représente un radical choisi parmi alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, un radical hétérocyclique, un radical aryle et un radical hétéroaryle ;
- 10 • R<sup>2</sup> et R<sup>14</sup> forment ensemble une liaison, formant ainsi une double liaison entre les atomes de carbone portant respectivement R<sup>2</sup> et R<sup>14</sup> ;
- R<sup>3</sup> représente l'hydrogène ;
- R<sup>4</sup> est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, hétéroaryloxy, -N(R<sup>12</sup>R<sup>12'</sup>), et -N(R<sup>12</sup>)OR<sup>13</sup> ;
- 15 • R<sup>12</sup> et R<sup>12'</sup>, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, aryle et hétéroaryle ; ou bien R<sup>12</sup> et R<sup>12'</sup> peuvent former ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe hétérocyclique mono ou bicyclique, contenant un total de 5 à 10 atomes, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'azote, 20 l'oxygène et le soufre, le dit radical hétérocyclique comprenant en outre éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, atome d'halogène, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, radical hétérocyclique et trifluorométhyle ;
- 25 • R<sup>13</sup> est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, hétéroaryle, -N(R<sup>12</sup>R<sup>12'</sup>), et -N(R<sup>12</sup>)OR<sup>13</sup> ; et
- R<sup>15</sup> est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, cycloalkyloxy, hétéroaryloxy et hétérocyclyloxy ;



ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

12. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, dans laquelle le composé est choisi dans la famille (I<sub>g</sub>) de formule générale (I), dans laquelle le composé est choisi parmi :

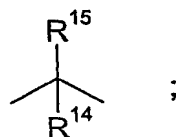
- l'acide 4-(4'-méthylcyclohexyl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-hydroxy-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-méthoxy-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-hydroxy-3-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- 15 - l'acide 2-hydroxy-3-phényl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-hydroxy-3-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-méthyl-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-chloro-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- 20 - l'acide 2-chloro-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-fluoro-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-fluoro-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-thiométhyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-méthylaldéhyde-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- 25 - l'acide 2-phényl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 3-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 3-phényl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 3-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- 30 - le (R,S)-2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoate de méthyle ;
- le (R,S)-2-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoate de méthyle ;



- l'acide 4-(3'-fluorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide 4-(3'-chlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide 4-(3'-nitrophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide 4-(3'-fluoro-4'-méthoxyphényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- 5 - l'acide 2-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide 3-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide 3-phényl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide 3-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide 2,3-diméthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- 10 - l'acide 2-hydroxy-4-(3'-chlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide 2-hydroxy-4-(3'-fluorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide 2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide 2-hydroxy-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ; et de
- l'acide 2-hydroxy-4-(3'-chloro-4'-méthoxyphényl)-4-oxo-2-buténoïque ; ;
- 15 ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;
- les solvates et les hydrates de ces composés ;
- ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de
- 20 ces composés.

**13.** Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, dans laquelle le composé est choisi dans la famille (Ih) de formule générale (I), dans laquelle :

- W représente le radical divalent :



- $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^{12}, \text{R}^{12'}, \text{R}^{13}$  et  $\text{R}^{14}$  sont tels que définis dans l'une des revendications 1 à 4 ; et
- $\text{R}^{15}$  est choisi parmi un radical thiol, alkylthio, alcénylthio, alcynylthio, arylthio, cycloalkylthio, hétéroarylthio et hétérocyclylthio ;

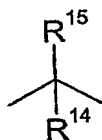


avec la restriction que lorsque  $R^2$ ,  $R^3$  et  $R^{14}$  représentent chacun l'hydrogène, alors  $R^{15}$  ne peut représenter un radical thiol ou alkythio ; ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

- 5 les solvates et les hydrates de ces composés ; ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

- 10 14. Utilisation selon la revendication 13, dans laquelle le composé est choisi dans la famille (Ii) de formule générale (I), dans laquelle :

- W représente le radical divalent :



- 15
- $R^1$  représente un radical aryle ;
  - $R^2$  représente l'hydrogène, ou forme avec  $R^{14}$  une liaison ;
  - $R^3$  représente l'hydrogène ;
  - $R^4$  est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, hétéroaryloxy,  $-N(R^{12}R^{12'})$ , et  $-N(R^{12})OR^{13}$  ;

- 20 l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, aryle et hétéroaryle ; ou bien  $R^{12}$  et  $R^{12'}$  peuvent former ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe hétérocyclique mono ou bicyclique, contenant un total de 5 à 10 atomes, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'azote, 25 l'oxygène et le soufre, le dit radical hétérocyclique comprenant en outre éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, atome d'halogène, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, radical hétérocyclique et trifluorométhyle ;



- $R^{13}$  est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, hétéroaryle,  $-N(R^{12}R^{12'})$ , et  $-N(R^{12})OR^{13}$ .

- $R^{14}$  représente l'hydrogène, ou forme avec  $R^2$  une liaison ; et

- $R^{15}$  représente un radical arylthio ;

5 ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

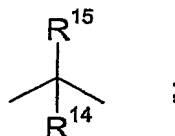
les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de

10 ces composés.

15. Utilisation selon la revendication 14, dans laquelle le composé est choisi dans la famille (Ij) de formule générale (I), dans laquelle :

- W représente le radical divalent :



- $R^1$  représente un radical phényle ;

- $R^2$  représente l'hydrogène ;

- $R^3$  représente l'hydrogène ;

- $R^4$  est choisi parmi hydroxy et un radical alkoxy ;

20 

- $R^{14}$  représente l'hydrogène ; et

- $R^{15}$  représente un radical phénylthio ;

ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

25 ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.



16. Utilisation selon la revendication 13, dans laquelle le composé est choisi parmi :

- l'acide 2-benzylthio-4-phényl-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-(4'-méthylphénylthio)-4-phényl-4-oxobutanoïque ;
- 5     • l'acide 2-(4'-chlorophénylthio)-4-phényl-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-(4'-fluorophénylthio)-4-phényl-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-phénylthio-4-phényl-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-carboxyméthylthio-4-phényl-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-cyclohexylthio-4-phényl-4-oxobutanoïque ;
- 10    • l'acide 2-(2'-naphtylthio)-4-phényl-4-oxobutanoïque ;

ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement  
15 acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

17. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle le composé est choisi parmi :

- 20     - l'acide 4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide 4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- le 4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoate de méthyle ;
- 
- l'acide (R,S)-2-hydroxy-4-(3'-chlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (R,S)-2-hydroxy-4-(3'-fluorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- 25     - l'acide (R,S)-2-hydroxy-4-(3'-nitrophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (R,S)-2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (S)-2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (R)-2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- le (R,S)-2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoate de
- 30    méthyle ;
- l'acide (R,S)-2-hydroxy-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxo-butanoïque ;



- l'acide (*R,S*)-2-méthoxy-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxo-butanoïque ;  
 - l'acide (*R,S*)-2-méthoxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;

5 - l'acide (*R,S*)-2-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;  
 - l'acide (*R,S*)-3-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;  
 - l'acide 2-hydroxy-3-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-

butanoïque ;

10 - l'acide (*R,S*)-2-méthyl-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxo-butanoïque ;  
 - l'acide (*R,S*)-2-chloro-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;  
 - l'acide 2-méthylidène-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;  
 - l'acide (*R,S*)-3-phényl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;  
 - le (*R,S*)-2-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoate de

méthyle ;

15 - l'acide (*R,S*)-2-phényl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;  
 - l'acide (*R,S*)-2-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;  
 - l'acide (*E*)-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;  
 - l'acide (*E*)-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;  
 - l'acide (*E*)-4-(3'-fluorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;  
 - l'acide (*E*)-4-(3'-chlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;  
 20 - l'acide (*E*)-4-(3'-nitrophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;  
 - l'acide (*E*)-2-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;  
 - l'acide 3-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;  
 - l'acide 3-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;  
 - l'acide (*E*)-2-hydroxy-4-(3'-chlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;  
 25 - l'acide (*E*)-2-hydroxy-4-(3'-fluorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;  
 - l'acide (*E*)-2-hydroxy-4-(4'-chlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;  
 - l'acide (*E*)-2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;  
 - l'acide (*E*)-2-hydroxy-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;  
 - le (*E*)-2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoate de

30 méthyle ; et

- le (*E*)-2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoate

d'éthyle ;



ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

18. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, dans laquelle le composé appartient à la formule générale (II).

19. Utilisation selon la revendication 3 ou la revendication 18, dans laquelle le composé appartient à la famille (IIa) de formule générale (II) dans laquelle :

- $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  et  $R^8$  sont tels que définis précédemment ;

- $R^9$  représente l'hydrogène ; et

- $R^{10}$  est choisi parmi un radical phényle, éventuellement substitué en position 3 et/ou 4 par un radical alkyl alkyle ou alkoxy, de préférence méthyle ou méthoxy, et un radical naphtyle ;

ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles

formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

20. Utilisation selon la revendication 3 ou la revendication 18, dans laquelle le composé appartient à la famille (IIb) de formule générale (II) dans laquelle :

- $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  et  $R^8$ , identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, le radical nitro et le radical trifluorométhyle ;

les radicaux  $R^6$  et  $R^7$  pouvant également former ensemble et avec les atomes



de carbone auxquels ils sont rattachés, un cycle benzénique, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène, un radical trifluorométhyle, nitro, et alkoxy ; et

- $R^9$  et  $R^{10}$  sont tels que définis précédemment ;

5

ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

10

**21.** Utilisation selon l'une des revendications 1, 2, 3, 18, 19 ou 20, dans lesquelles le composé est choisi parmi la liste constituée par :

15

- le 4-méthoxy-N-(4-naphthalén-2-ylthiazol-2-yl)benzènesulfonamide ;
- le 4-amino-N-[4-(3-nitrophényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonamide ;
- le 4-méthyl-N-[4-(3-nitrophényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonamide ;
- le 3,4-diméthoxy-N-[4-(3-nitrophényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonamide ;
- le 4-méthoxy-N-[4-(3-nitrophényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonamide ;
- 20 - l'acide [4-(3-nitrophényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonamide naphthalène-2-sulfonique ;
- le N-[4-(2-fluoro-5-trifluorométhylphényl)thiazol-2-yl]-4-méthylbenzènesulfonamide ;
- le N-[4-(3-fluoro-5-trifluorométhylphényl)thiazol-2-yl]-4-méthyl-
- 25 benzènesulfonamide ;
- le 4-méthyl-N-[4-(4-nitrophényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonamide ;
- le 4-amino-N-[4-(2-fluoro-5-trifluorométhylphényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonamide ; et
- le 3,4-diméthoxy-N-[4-(2-fluoro-5-trifluorométhylphényl)thiazol-2-
- 30 yl]benzènesulfonamide ;

ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

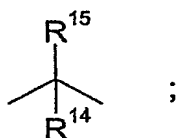


les solvates et les hydrates de ces composés ;  
ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

5

22. Composé appartenant à la famille (Ih) de structure générale (I) dans laquelle :

- W représente le radical divalent :



10

- R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>12'</sup>, R<sup>13</sup> et R<sup>14</sup> sont tels que définis dans la revendication 4 ; et

15

- R<sup>15</sup> est choisi parmi un radical thiol, alkylthio, alcénylthio, alcynylthio, arylthio, cycloalkylthio, hétéroarylthio et hétérocyclylthio ;  
avec la restriction que lorsque R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et R<sup>14</sup> représentent chacun l'hydrogène, alors R<sup>15</sup> ne peut représenter un radical thiol ou alkylthio ;  
ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

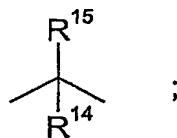
20

les solvates et les hydrates de ces composés ;  
ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

23. Composé selon la revendication 22, appartenant à la famille (Ii) de structure générale (I) dans laquelle :

25

- W représente le radical divalent :



- R<sup>1</sup> représente un radical aryle ;



- $R^2$  représente l'hydrogène, ou forme avec  $R^{14}$  une liaison ;
- $R^3$  représente l'hydrogène ;
- $R^4$  est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, hétéroaryloxy,  $-N(R^{12}R^{12'})$ , et  $-N(R^{12})OR^{13}$  ;

5       •  $R^{12}$  et  $R^{12'}$ , identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, aryle et hétéroaryle ; ou bien  $R^{12}$  et  $R^{12'}$  peuvent former ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe hétérocyclique mono ou bicyclique, contenant un total de 5 à 10 atomes, parmi  
10    lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, le dit radical hétérocyclique comprenant en outre éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi  
15    hétéroaryle, radical hétérocyclique et trifluorométhyle ;

      •  $R^{13}$  est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, hétéroaryle,  $-N(R^{12}R^{12'})$ , et  $-N(R^{12})OR^{13}$ .

      •  $R^{14}$  représente l'hydrogène, ou forme avec  $R^2$  une liaison ; et

      •  $R^{15}$  représente un radical arylthio ;

20    ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

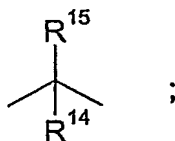
      les solvates et les hydrates de ces composés ;

      ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de  
25    ces composés.

24.   Composé selon la revendication 22 ou la revendication 23, appartenant à la famille (Ij) de structure générale (I) dans laquelle :



- W représente le radical divalent :



- R<sup>1</sup> représente un radical phényle ;
- R<sup>2</sup> représente l'hydrogène ;
- 5    • R<sup>3</sup> représente l'hydrogène ;
- R<sup>4</sup> est choisi parmi hydroxy et un radical alkoxy ;
- R<sup>14</sup> représente l'hydrogène ; et
- R<sup>15</sup> représente un radical phénylthio ;

ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques,  
10    éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

15

25. Composition pharmaceutique comprenant comme principe actif une quantité efficace sur le plan pharmacologique d'au moins un composé défini dans l'une des revendications précédentes, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques, appropriés et acceptables sur le plan  
20    pharmaceutique.

26. Utilisation d'un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 24, pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention et/ou au traitement du diabète et de ses complications, par réduction  
25    du risque d'hypoglycémie.

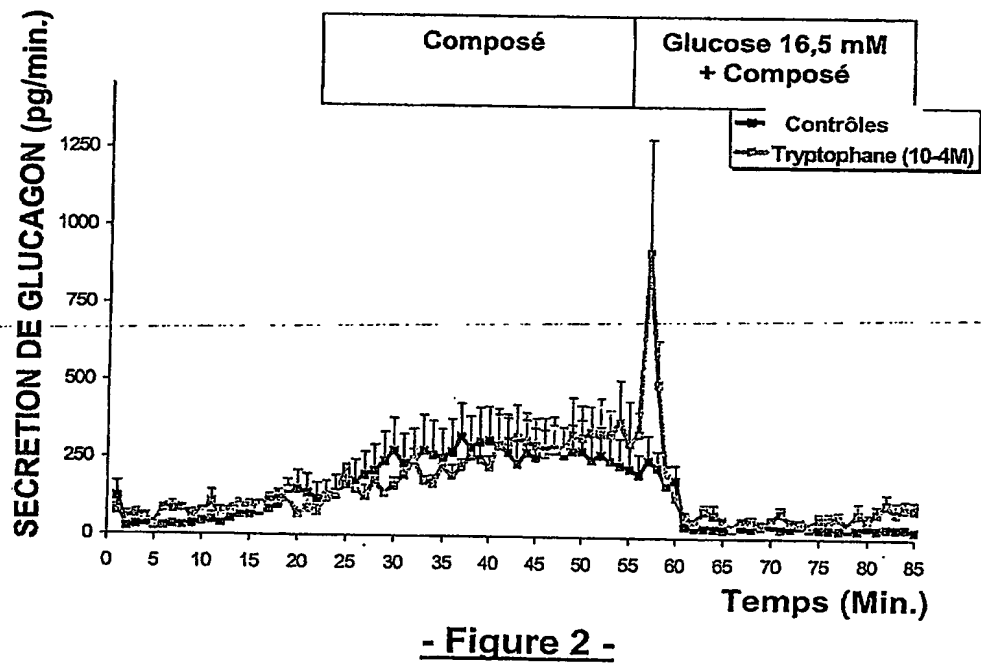
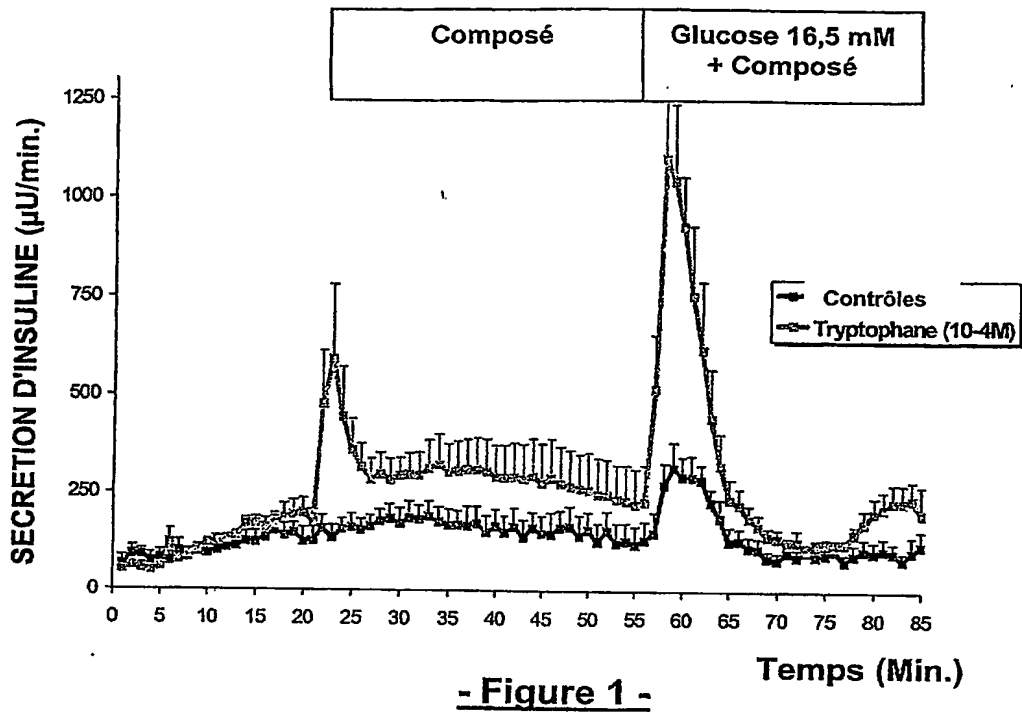
27. Procédé de fabrication d'un médicament pour le traitement et/ou la prévention du diabète, en particulier du diabète non insulino-dépendant, et de ses complications, dans lequel on soumet au moins un composé de formule (I)



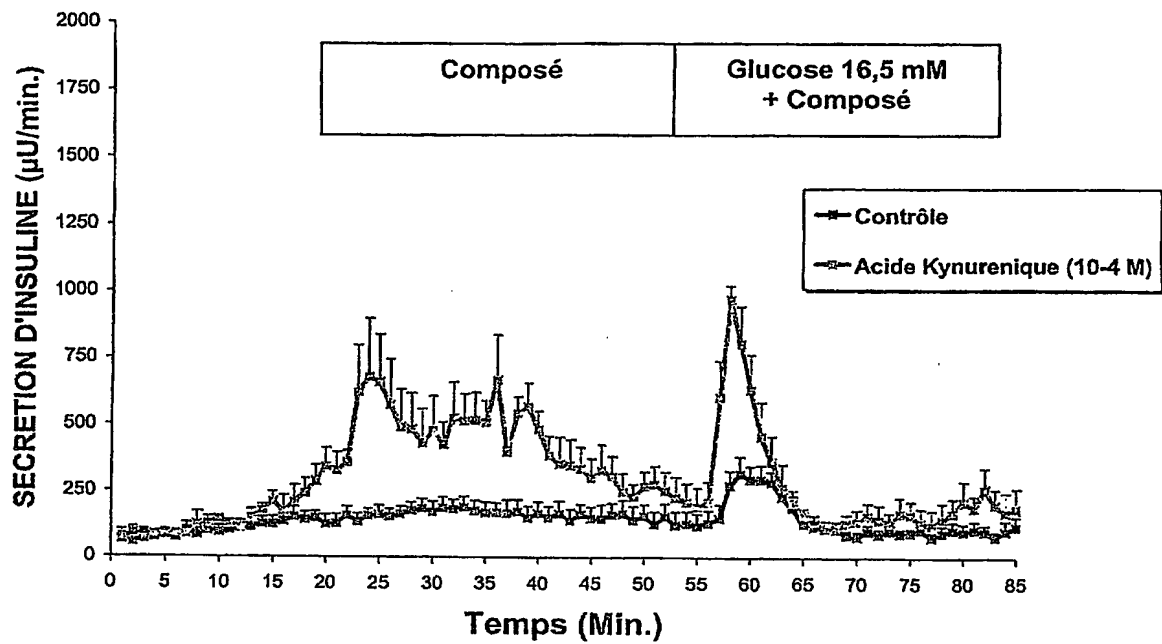
ou (II) tel que défini dans l'une des revendications 1 à 24, à un test d'inhibition de la kynunérine-3-hydroxylase *in vitro*, puis on conditionne les molécules répondant positivement auxdits tests sous forme de composition pharmaceutique, éventuellement avec adjonction d'une charge ou d'un véhicule acceptable sur le plan pharmaceutique.

28. Procédé de criblage de composés candidats pour une activité de prévention ou de traitement du diabète, et notamment du diabète non insulino-dépendant ou de ses complications, par inhibition de la kynurénine-3-hydroxylase, les dits candidats ne répondant pas aux formules (I) ou (II) telles que défini dans l'une des revendications 1 à 24, procédé dans lequel on soumet les composés candidats à un test *in vitro* d'inhibition de la kynunérine-3-hydroxylase et l'on retient le candidat ayant répondu positivement à ce test.

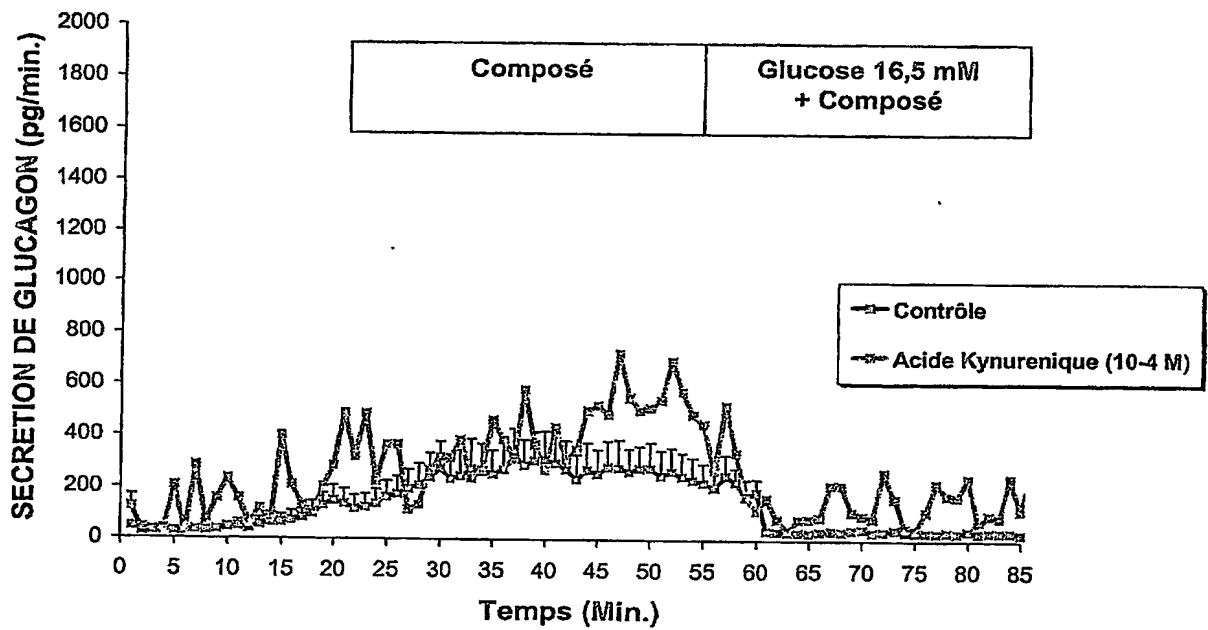






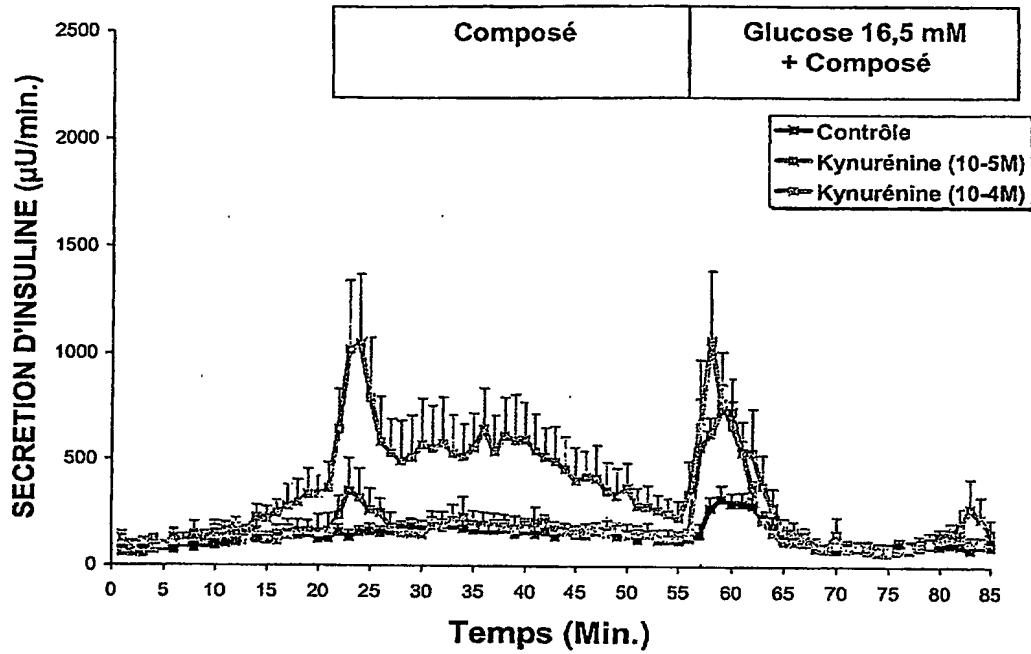


- Figure 3 -

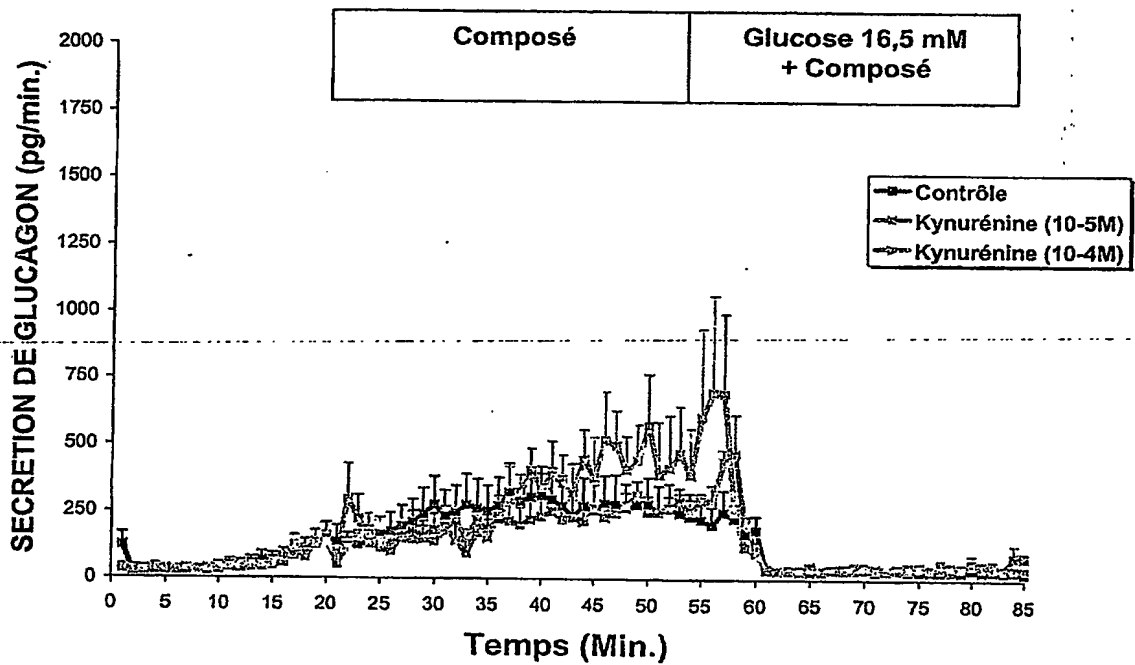


- Figure 4 -



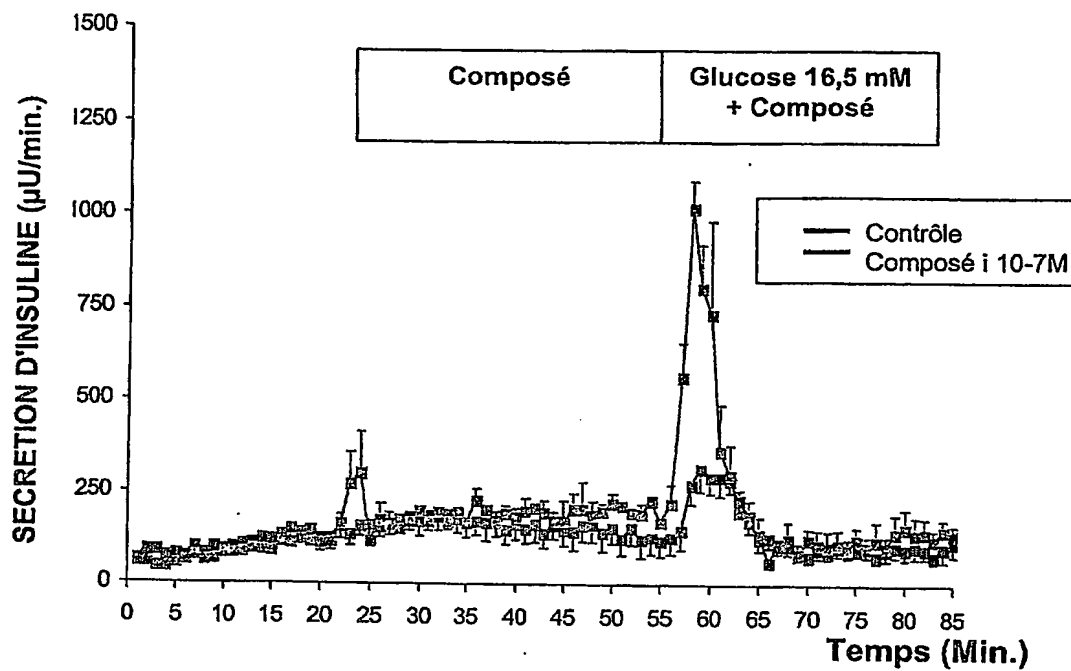


- Figure 5 -

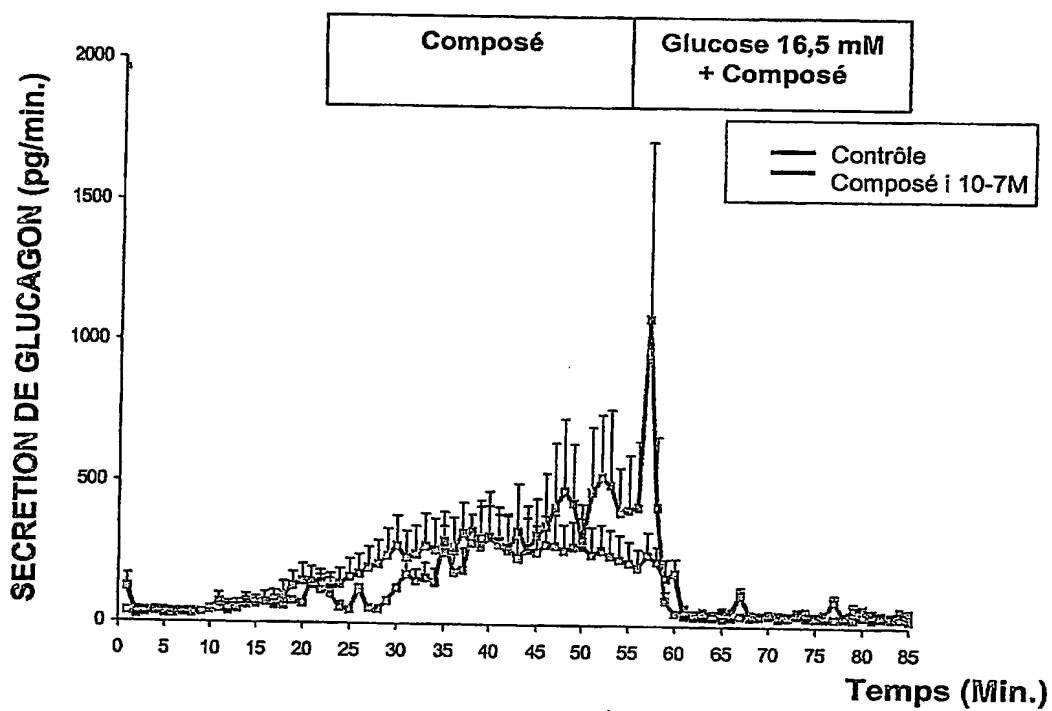


- Figure 6 -



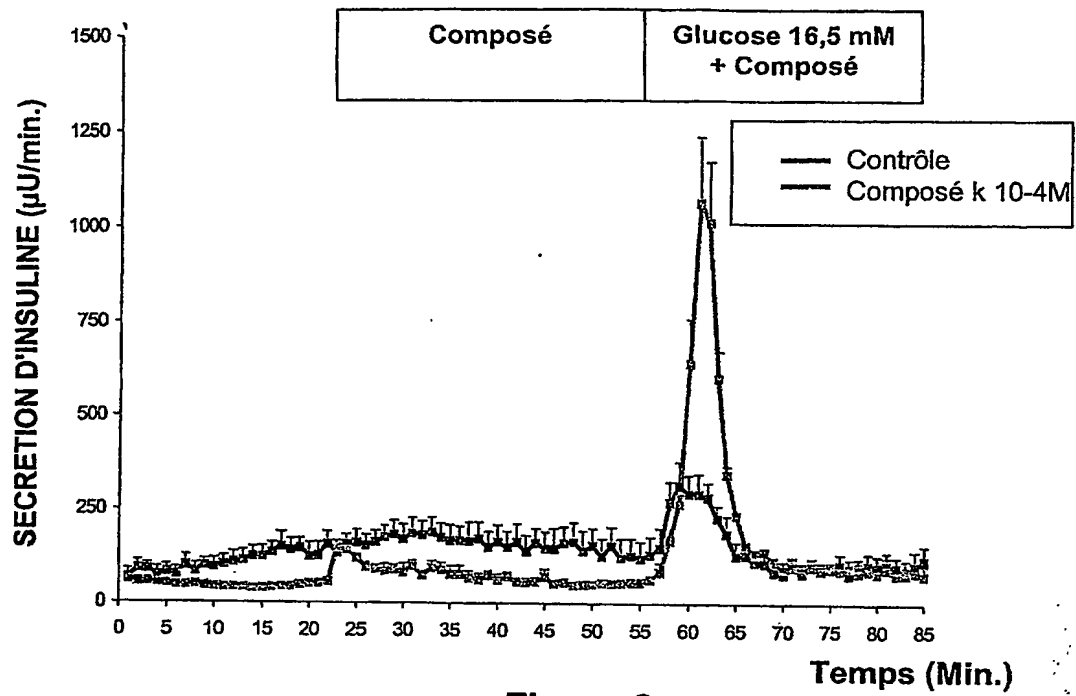


- Figure 7 -

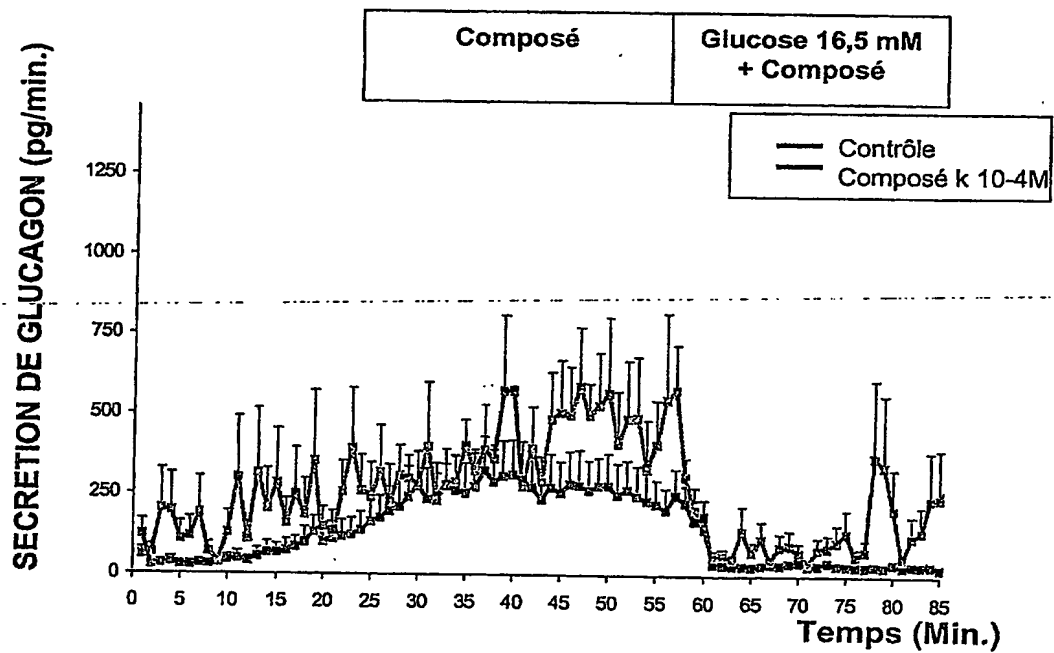


- Figure 8 -





- Figure 9 -



- Figure 10 -



## BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11235\*03



## DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

## DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1/2.

(À fournir dans le cas où les demandeurs et  
les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

GB 113 W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)		BFF 03P0003	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		03 00107	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
Utilisation d'inhibiteurs de la kynurénine-3-hydroxylase pour le traitement du diabète			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
MERCK SANTE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :			
1 Nom		AUTIER	
Prénoms		Valérie	
Adresse	Rue	22 Allée de Chantereine	
	Code postal et ville	91190 GIF SUR YVETTE FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
2 Nom		ARBELLOT DE VACQUEUR	
Prénoms		Annick	
Adresse	Rue	27 Rue des Tiers	
	Code postal et ville	91640 FONTENAY LES BRIIS FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
3 Nom		KERGOAT	
Prénoms		Micheline	
Adresse	Rue	5, Villa des Bois	
	Code postal et ville	91440 BURES SUR YVETTE FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		Paris, le 17 mars 2003	
		C. JACOBSON n° 92.1119	



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)** Page N° 2. / 2.

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 2706

**Vos références pour ce dossier (facultatif)**

BFF 03P0003

**N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL**

03 00107

**TITRE DE L'INVENTION** (200 caractères ou espaces maximum)

Utilisation d'inhibiteurs de la kynurénine-3-hydroxylase pour le traitement du diabète

**LE(S) DEMANDEUR(S) :**

MERCK SANTE

**DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :**

<b>1</b> Nom			
Prénoms		MOINET	
		Gérard	
Adresse	Rue	15, rue Lamartine	
	Code postal et ville	91400 ORSAY FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
<b>2</b> Nom			
Prénoms		MARAIS	
		Dominique	
Adresse	Rue	5, chemin des Pouillères	
	Code postal et ville	78250 MEULAN FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
<b>3</b> Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.

**DATE ET SIGNATURE(S)**

**DU (DES) DEMANDEUR(S)**

**OU DU MANDATAIRE**

(Nom et qualité du signataire)

Paris, le 17 mars 2003

C. JACOBSON

n° 92.1119



PCT Application  
**PCT/EP2003/014538**





**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**